

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037949

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.10

(21) Номер заявки
201690372

(22) Дата подачи заявки
2014.09.10

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) АЗАПИРИДОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/877,151; 62/011,784; 62/031,673

(32) 2013.09.12; 2014.06.13; 2014.07.31

(33) US

(43) 2016.08.31

(86) PCT/US2014/055012

(87) WO 2015/038655 2015.03.19

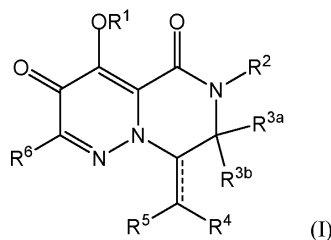
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бейгельман Леонид, Смит Дэвид
Бернард, Стойчева Антица
Димитрова, Хендрикс Роберт Тань
(US)

(74) Представитель:
Назина Е.Е., Медведев В.Н. (RU)

(56) GILCHRIST T.L. et al., "Formation of Pyridazino[6,1-c][1,4]oxazin-8(7H)-ones by Intramolecular Cycloaddition of Azoalkenes", Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1987, No. 11, pages 2517-2522, see compounds 14a and 14b
HASSALL C.H. et al., "Amino-acids and Peptides. Part XII. The Molecular Structures of the Monamycins, Cyclodepsipeptide Antibiotics", Journal of the Chemical Society C: Organic, 1971, No. 3, pages 526-532, see compound XVI
WO-A1-1995020583

(57) В изобретении предложены азапиридоновые соединения формулы (I), фармацевтические композиции, содержащие одно или более азапиридоновых соединений, и способы их синтеза. Также в изобретении предложены способы облегчения и/или лечения заболевания и/или состояния, включая ортомиксовирусную инфекцию, посредством азапиридоновых соединений. Примеры ортомиксовирусной вирусной инфекции включают инфекцию гриппа



B1

037949

037949

B1

Включение любых приоритетных заявок посредством ссылки

Любые и все заявки, в отношении которых испрашивается приоритет в данной стране или за рубежом, например указанные в Информационном листке настоящей заявки (Information Data Sheet) или в ходатайстве, поданном с настоящей заявкой, тем самым включены в настоящее описание посредством ссылки в соответствии с разделом 37 Свода федеральных нормативных актов США (CFR), п.1.57, и Правилами 4.18 и 20.6 (Инструкции к РСТ).

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием ALIOS078, созданного 9 сентября 2014 г., размер файла 4 кБ. Информация, содержащаяся в электронном формате в перечне последовательностей, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники

Область.

Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В частности, в настоящей заявке предложены азапиридиновые соединения, фармацевтические композиции, которые включают одно или более азапиридиновых соединений, и способы их синтеза. Также в настоящей заявке предложены способы облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции посредством одного или более азапиридиновых соединений.

Описание.

Вирусы семейства Orthomyxoviridae представляют собой вирусы с отрицательно полярной одноцепочечной РНК. Семейство Orthomyxoviridae включает несколько видов, Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus и Thogotovirus. Вирусы гриппа (роды Influenzavirus) могут вызывать респираторные вирусные инфекции, включая вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Респираторные вирусные инфекции являются основной причиной смерти миллионов людей каждый год. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей поражают нос, пазухи, глотку и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей поражают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, первичные бронхи и легкие.

Краткое описание

Некоторые варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему от ортомиксовирусной вирусной инфекции, эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к применению одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции. Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции. Другие варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к способам облегчения и/или лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции, которые могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композицией, которая содержит одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к способам предотвращения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Например, ортомиксовирусная вирусная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (такую как грипп А, В и/или С).

Некоторые варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к способам ингибирования репликации ортомиксовируса, которые могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композицией, которая содержит одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Например, ортомиксовирусная вирусная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (такую как грипп А, В и/или С). Другие варианты реализации, предложенные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, который может включать приведение активного центра эндонуклеазы в контакт с эффективным количеством одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композицией, которая содержит одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых

солей. Эти и другие варианты реализации более подробно описаны ниже.

Краткое описание чертежей

На фигуре представлен пример агентов против гриппа.

Подробное описание

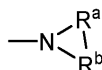
Вирус гриппа представляет собой вирус с отрицательно полярной одноцепочечной РНК и является членом семейства Orthomyxoviridae. В настоящий момент существуют три вида гриппа: грипп А, грипп В и грипп С. Вирус гриппа А имеет липидную мембрану, полученную из клетки-хозяина, которая содержит гемагглютинин, нейраминидазу и белки М2, которые выступают с поверхности вируса. Грипп А был дополнительно классифицирован на основе гемагглютинина (Н или НА) и нейраминидазы (N). Имеется приблизительно 16 антигенов Н (от Н1 до Н16) и 9 антигенов N (от N1 до N9). Грипп А включает несколько подтипов, включая H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 и H10N7. Полимераза вируса гриппа представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц: кислой полимеразы (РА), основной полимеразы 1 (PB1) и основной полимеразы 2 (PB2). Эта полимеразы отвечает за репликацию и транскрипцию вирусной РНК в ядрах инфицированных клеток. Субъединица РА содержит активный центр эндонуклеазы. Эндонуклеазная активность РА расщепляет клеточную мРНК, которая затем используется субъединицей PB1 в качестве праймера для синтеза вирусной мРНК.

Вирусы гриппа могут передаваться от человека к человеку посредством прямого контакта с инфицированными выделениями и/или загрязненными поверхностями или объектами. Осложнения от вирусной инфекции гриппа включают пневмонию, бронхит, обезвоживание и инфекции пазух и ушей. Лекарственные средства, в настоящее время одобренные Федеральным управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) против инфекции гриппа, включают ограниченное количество ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белка М2. Примеры одобренных ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белка М2 включают амантадин, римантадин, Реленза (Relenza®) (занамивир, GlaxoSmithKline) и Тамифлю (Tamiflu®) (осельтамивир, Genentech).

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается средним специалистом в данной области техники. Полное содержание всех патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций, на которые приведены ссылки в настоящем описании, включены в него посредством ссылки, если не указано иное. В случае, когда имеется множество определений для используемого в настоящем описании термина, определения, приведенные в данном разделе, имеют решающее значение, если не указано иное.

В контексте настоящего описания любая(ые) группа(ы) "R", такая(ие) как, в частности R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵ и R⁶ представляет(ют) заместитель(и), который(ые) может(могут) быть присоединен(ы) к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если указано, что две "R" "объединены", то указанные группы R и атомы, к которым они присоединены, могут образовать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, в частности, если указано, что R^a и R^b из группы NR^aR^b "объединены", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом с образованием кольца



Кроме того, если указано, что две группы "R" "объединены" с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены с образованием кольца, в качестве альтернативы, указанные группы R могут не ограничиваться переменными или заместителями, определенными ранее.

Каждый раз, когда группа описана как "необязательно замещенная", указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более указанными заместителями. Таким же образом, когда группа описана как "незамещенная или замещенная", если она замещена, заместитель(и) могут быть выбраны из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что указанная "необязательно замещенная" или "замещенная" группа может быть замещена одной или более группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероцикл(алкила), гидрокси, алкокси, ацила, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, азидо, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалометансульфонила, тригалометансульфонамидо, амина, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

Используемый в настоящем документе термин "C_a-C_b", в котором "a" и "b" представляют собой целые числа, относящиеся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. Т.е. алкил, алкенил, алкинил, кольцо(а) циклоалкила, кольцо(а) циклоалкенила, кольцо(а) арила, кольцо(а) гетероарила или кольцо(а) гетероциклила могут содержать от "a" до "b",

включительно, атомов углерода. Таким образом, например, группа "C₁-C₄ алкил" относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, то есть к CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. Если "a" и "b" в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы не указаны, предполагается самый широкий диапазон их значений, описанный в данных определениях.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (при каждом упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например выражение "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случай термина "алкил", в которых числовой диапазон не указан). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как "C₁-C₄ алкил" или подобными обозначениями. Исключительно для примера, "C₁-C₄ алкил" означает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и т-бутила. Типичные алкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичным бутил, пентил (прямой или разветвленный) и гексил (прямой или разветвленный). Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или более тройные связи. Примеры алкинилов включают этинил и пропинил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к полости насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической системе углеводородных колец. Когда циклоалкил состоит из двух или более колец, указанные кольца могут быть соединены друг с другом конденсированным образом. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные циклоалкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к карбоциклической (все атомы в кольце представляют собой углерод) моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (включая системы конденсированных колец, в которых два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая характеризуется полностью делокализованной системой π-электронов, образованной всеми кольцами. Число атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может представлять собой C₆-C₁₄ арильную группу, C₆-C₁₀ арильную группу или C₆ арильную группу. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или мультициклической ароматической системе колец (система колец с полностью делокализованной системой π-электронов), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т.е. элементов, отличных от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) гетероарильной группы может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Кроме того, термин "гетероарил" включает системы сочлененных колец, где два кольца, такие как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Используемые в настоящем документе термины "гетероциклил" или "гетероалициклил" относятся к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти-, вплоть до 18-членной моноциклической, бициклической и трициклической системе колец, где указанную систему колец составляют атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, расположенных таким образом, что все кольца не образуют полностью делокализованную π-электронную систему. Гетероатом(ы) представляют собой элемент(ы), отличный(ые) от углерода,

включая, но не ограничиваясь ими, кислород, серу и азот. Гетероциклил может дополнительно содержать одну или более карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, таким образом, что данное определение включает оксосистемы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Когда гетероциклил или гетероалициклил состоит из двух или более колец, указанные кольца могут быть соединены друг с другом конденсированным образом. Кроме того, любые атомы азота в гетероциклиле или гетероалициклиле могут быть кватернизованы. Гетероциклильная или гетероалициклическая группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких "гетероциклильных" или "гетероалициклильных" групп включают, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиранин, 4Н-пиранин, тетрагидроптиопиранин, тиаморфолин, тиаморфолин сульфоксид, тиаморфолин сульфон и их бензоконденсированные аналоги (например бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

Используемые в настоящем документе термины "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низшая алкиленовая и/или арильная группа арил(алкила) может быть замещенной или незамещенной. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

Используемые в настоящем документе термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, присоединенной в качестве заместителя через низшую алкиленовую группу. Низшая алкиленовая и/или гетероарильная группа гетероарил(алкила) может быть замещенной или незамещенной. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.

Используемый в документе термин "алкокси" относится к группе формулы -OR, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. Не ограничивающийся перечень групп алкокси включает метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенной или незамещенной.

Используемый в настоящем документе термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, присоединенных, в качестве заместителей, посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

Термин "амино", используемый в настоящем документе, относится к группе -NH₂.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" относится к группе -OH.

Группа "циано" относится к группе "-CN".

Группа "С-амидо" относится к группе "-C(=O)N(R_AR_B)", в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Группа С-амидо может быть замещенной или незамещенной.

Термин "атом галогена" или "галоген", используемый в настоящем документе, означает любой из радиоактивно стабильных атомов 7 группы Периодической таблицы элементов, таких как, фтор, хлор, бром и йод.

В случае, если число заместителей не указано (например, в случае галогеналкила), может присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может включать в себя один или более одинаковых или различных атомов галогенов. В качестве другого примера, "С₁-С₃ алкоксифенил" может включать одну или более одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

В настоящем документе сокращения, используемые для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, представляют собой, в соответствии с их общеупотребимыми значениями, признанные сокращения, или названия, установленные Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB (см. Biochem. 11: 942-944 (1972)).

Термины "защитная группа" и "защитные группы", используемые в настоящем документе, относятся к любому атому или группе атомов, которые добавляют к молекуле для того, чтобы предохранить существующие группы в молекуле от прохождения нежелательных химических реакций. Примеры фрагментов, представляющих собой защитные группы, описаны в работах T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 и J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки с ограниченной целью раскрытия подходящих защитных групп. Фрагменты, представляющие

собой защитные группы, могут быть выбраны таким образом, что они являются стабильными к определенным условиям реакции и легко удаляются на подходящей стадии с использованием методов, известных специалистам в данной области техники. Неограниченный перечень защитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, *t*-бутоксикарбонил (BOC), ацетил и изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (например, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир и тетрагидропириловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; силилы (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *t*-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)этокси]метил и *t*-бутилдифенилсилил); сложные эфиры (например, бензоатный сложный эфир); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат и мезилат); ациклический кеталь (например, диметилацеталь и диизопропилацеталь); циклические кетали (например, 1,3-диоксан и 1,3-диоксолан); ациклический ацеталь; циклический ацеталь; ациклический полуацеталь; циклический полуацеталь; дитиоацетали (как циклические так и ациклические); дитиокетали (циклические так и ациклические) (например, S,S'-диметил, S,S'-диэтил, S,S'-диизопропил, 1,3-дитиан и 1,3-дитиолан); ортоэфиры (включая циклические ортоэфиры, такие как циклические ортоформиаты); карбаматы (например, *N*-фенилкарбамат) и триарилметильные группы (например, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) и 4,4',4''-триметокситритил (TMTr); и другие описанные в настоящем документе).

Термин "уходящая группа", используемый в настоящем документе, относится к любому атому или фрагменту молекулы, которые способны быть замещенными другим атомом или фрагментом в процессе химической реакции. Более конкретно, в некоторых вариантах реализации "уходящая группа" относится к атому или фрагменту молекулы, которые замещаются в реакции нуклеофильного замещения. В некоторых вариантах реализации "уходящие группы" представляют собой любые атомы или фрагменты молекул, которые являются сопряженными основаниями сильных кислот. Примеры подходящих уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, тозилаты, мезилаты, трифторацетаты и галогены (например, I, Br и Cl). Неограниченные характеристики и примеры уходящих групп могут быть найдены, например, в изданиях *Organic Chemistry*, 2d ed., Francis Carey (1992), pages 328-331; *Introduction to Organic Chemistry*, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), pages 169-171; и *Organic Chemistry*, 5th ed., John McMurry (2000), pages 398 and 408; все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки с ограниченной целью раскрытия характеристик и примеров уходящих групп.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает значительного раздражения организма, в который ее вводят и не нейтрализует биологическую активность и свойства соединения. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли могут быть получены посредством взаимодействия соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородные кислоты (например, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены посредством взаимодействия соединения с органическими кислотами, такими как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например муравьиная, уксусная, янтарная, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, никотиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, салициловая или нафталинсульфоновая кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены посредством взаимодействия соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочно-земельных металлов, такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁-C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин.

Термины и фразы, используемые в настоящем документе, а также их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, если явным образом не указано иное, следует истолковывать как неограничивающие, а не как ограничивающие. В качестве примеров вышеизложенного термин "включающий" следует понимать как означающий "включая без ограничения", "включая, но не ограничиваясь ими" или т.п.; термин "содержащий", используемый в настоящем документе, является синонимом термина "включающий", "содержащий в качестве компонента" или "характеризующийся" и включает, или не ограничивается и не исключает дополнительные неуказанные элементы или стадии способа; термин "имеющий/содержащий" следует интерпретировать как "имеющий/содержащий по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается этим"; термин "пример" используется для предоставления иллюстративных примеров предмета обсуждения, не исчерпывающего или не ограничивающего их перечня; и применение таких терминов как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "желаемый" и слова подобного значения не следует понимать как означающие, что некоторые признаки являются критическими, существенными или даже важными для структуры или функции, а наоборот, оно предназначено для того, чтобы подчеркнуть альтернативные или дополнительные признаки, которые могут или не могут быть использованы в конкретном варианте реализации. Кроме того, термин "содержащий/включающий" следует интерпретировать как синоним фраз "имеющий, по меньшей мере" или "включающий, по меньшей мере". При использовании в контексте

способа, термин "содержащий/включающий" означает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но может включать и дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения композиции или устройства, термин "содержащий/включающий" означает, что соединение, композиция или устройство включают, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но могут также включать дополнительные признаки или компоненты. Аналогичным образом, группу элементов, связанных союзом "и", не следует толковать как требующую, чтобы в группировке присутствовали все и каждый в отдельности из этих элементов, наоборот, данный союз следует толковать как "и/или", если явным образом не указано иное. Подобным образом, группу элементов, связанных союзом "или", не следует толковать как требующую взаимного исключения среди этой группы, напротив, данный союз следует толковать как "и/или", если явным образом не указано иное.

Относительно использования в настоящем документе, по существу, любых терминов во множественном и/или единственном числе, следует отметить, что специалисты в данной области техники могут переводить данные термины из множественного числа в единственное и/или из единственного числа во множественное число в соответствии с контекстом и/или применением. Различные преобразования единственного/множественное число могут быть четко изложены в настоящем документе для ясности. Неопределенные формы единственного числа не исключают форм множественного числа. Элемент в единственном числе или другом количестве может выполнять функции нескольких элементов, перечисленных в формуле изобретения. Сам по себе факт того, что определенные показатели перечислены во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что комбинация этих показателей не может использоваться с выгодой. Любые ссылочные обозначения в формуле изобретения не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, содержащем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия не указана четко, каждый центр может независимо друг от друга иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию, или может быть представлена их смесь. Таким образом, соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, могут представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереомерно чистыми, диастереомерно обогащенными или могут представлять собой смесь стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе, имеющем одну или более двойных связей, благодаря которым образуются геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо друг от друга быть E или Z, или может быть представлена их смесь.

Следует понимать, что, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют незаполненные валентности, эти валентности должны быть заполнены атомами водорода или его изотопами, например водородом-1 (протий) и водородом-2 (дейтерий).

Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть помечены изотопами. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может предоставлять определенные терапевтические преимущества, полученные от большей метаболической стабильности, такие как, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или уменьшение требуемой дозировки. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать в любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения атом водорода может быть явным образом раскрыт, или подразумевается его присутствие в соединении. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой изотоп водорода, включая, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий).

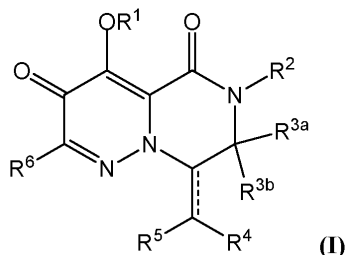
Таким образом, ссылка на соединение в настоящем документе включает в себя все возможные изотопные формы, если из контекста очевидно не следует иное.

Следует понимать, что способы и комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, которые включают различные типы кристаллических решеток для одного и того же элементного состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или тому подобное. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или образуются алкоголяты, когда растворитель представляет собой спирт. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать в несольватированной форме также хорошо, как и в сольватированной форме. В общем, в контексте соединений и способов, предложенных в настоящем документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

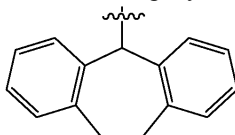
В случае, когда предложен диапазон значений, следует понимать, что варианты реализации изобретения охватывают верхний и нижний пределы и каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределами диапазона.

Соединения.

Некоторые варианты реализации, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

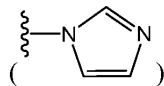


где ----- может представлять собой одинарную связь или двойную связь; R^1 может быть выбран из водорода, незамещенного C_{1-4} алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{Y}^1$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}^1$, $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}^1$ и $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}^1$; R^2 может быть выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 3-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{3-10} циклоалкил(C_{1-6} алкила) и необязательно замещенного C_{6-14} арил(C_{1-6} алкила); R^{3a} и R^{3b} могут независимо представлять собой водород; R^4 и R^5 могут быть независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{6-14} арил(C_{1-6} алкила) и необязательно замещенного 4-14-членного гетероарила при условии, что по меньшей мере один из R^4 и R^5 не представляет собой водород; или R^4 и R^5 могут быть объединены с углеродом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный

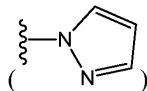


или необязательно замещенный трициклический 10-18-членный гетероциклил; R^6 представляет собой водород; и Y^1 выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-18-членного гетероциклила, монозамещенной аминогруппы, и $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{NHR}^8$; и R^7 и R^8 могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкилом.

R^4 и R^5 могут быть представлены различными группами. В некоторых вариантах реализации R^4 может представлять собой водород. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой необязательно замещенный C_{6-14} арил, такой как необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил. Когда фенильное кольцо является замещенным, оно может быть замещено 1, 2 или 3, или более раз. Когда R^4 представляет собой монозамещенный фенил, то монозамещенный фенил может являться орто-замещенным, мета-замещенным или пара-замещенным. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил). Например, R^4 может представлять собой необязательно замещенный бензил. Фенильное кольцо бензильной группы может быть незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 или более раз. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил(C_{1-6} алкил). Примеры необязательно замещенных гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, необязательно замещенный имидазол



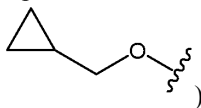
и необязательно замещенный пиразол



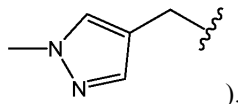
гетероарильное кольцо необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарил(C_{1-6} алкила) может быть незамещенным или замещенным с 1, 2 или 3, или более заместителями.

В некоторых вариантах реализации, включая варианты реализации, представленные в предыдущем абзаце, R^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{6-14} арил. Например, R^5 может представлять собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил. Когда R^5 представляет собой монозамещенный фенил, то монозамещенный фенил может быть орто-замещенным, мета-замещенным или пара-замещенным. В других вариантах реализации R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил), такой как необязательно замещенный бензил. Необязательно замещенный арил и арильное кольцо необязательно замещенного арил(C_{1-6} алкила) может быть незамещенным или замещенным с 1, 2 или 3 или более заместителями. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. Например, R^4 может представлять

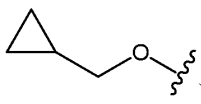
собой необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный имидазолил или необязательно замещенный пирозолил. В других вариантах реализации R^4 представляет собой необязательно замещенный гетероарил (C_{1-6} алкил). При замещении необязательно замещенный гетероарил и необязательно замещенный гетероарил (C_{1-6} алкил) могут быть замещены 1, 2 или 3 или более раз. В некоторых вариантах реализации R^4 и/или R^5 могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена (такого как фтор, хлор и йод), C_{1-4} алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила), C_{2-4} алкинила, галогеналкил (такого как CF_3), гидроксид, C_{1-4} алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, циклопропокси и



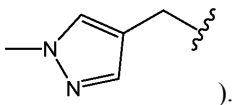
и необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенного фенила), циано, $NC(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$, O -амидо(CH_2)- и необязательно замещенного гетероарил (C_{1-6} алкила) (такого как



В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 могут каждый представлять собой необязательно замещенный фенил. Например, R^4 и R^5 могут каждый представлять собой замещенный фенил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена (такого как фтор, хлор и йод), C_{1-4} алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила), C_{2-4} алкинила, галогеналкила (такого как CF_3), гидроксид, C_{1-4} алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, циклопропокси и



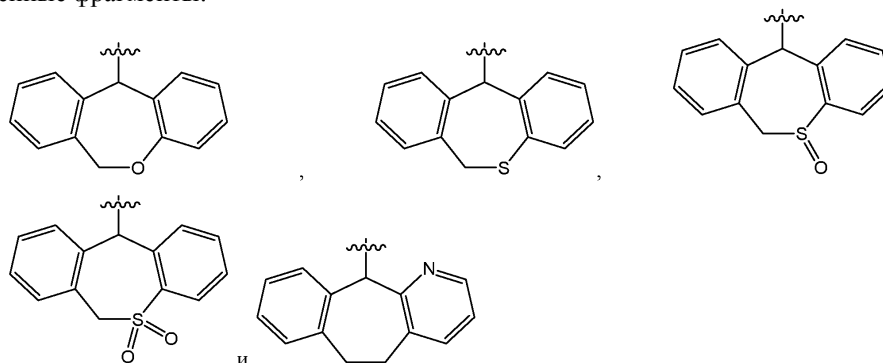
и необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенного фенила), циано, $NC(C_{1-4}$ алкила) (например, $NC(CH_2)-$), O -амидо(C_{1-4} алкила)-, (например, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$) и необязательно замещенного гетероарил (C_{1-6} алкил) (такого как



В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 могут каждый представлять собой дейтерированный фенил. Дейтерированный фенил может включать один или более атомов дейтерия (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов дейтерия). В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 могут быть одинаковыми. Например, R^4 и R^5 могут оба представлять собой незамещенный фенил. В других вариантах реализации R^4 и R^5 могут быть различными. В качестве примера, R^4 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил (такой как необязательно замещенный моноциклический гетероарил), а R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил (такой как необязательно замещенный фенил). В качестве другого примера R^4 может представлять собой необязательно замещенный арил (такой как необязательно замещенный фенил), а R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил (C_{1-6} алкил) (такой как необязательно замещенный бензил).

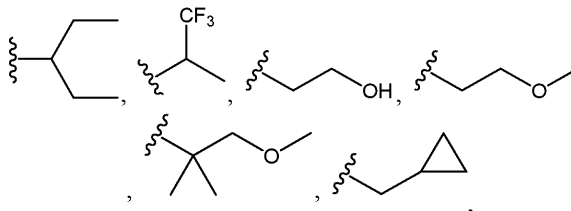
R^4 и R^5 могут существовать не только в виде отдельных групп, но также могут быть объединены с образованием трициклической кольцевой группы. В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 могут быть объединены с образованием необязательно замещенного трициклического циклоалкенила. В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 могут быть объединены с образованием необязательно замещенного трициклического гетероциклила. Один, два или более гетероатомов могут присутствовать в необязательно замещенном трициклическом гетероциклиле, такие как азот (N), кислород (O) и сера (S), включая окисленные варианты серы (например, $S=O$ и $S=O_2$). Необязательно замещенный трициклический гетероциклил может представлять собой два арильных кольца и одно гетероциклическое кольцо, где арильные кольца могут быть одинаковыми или различными. В качестве альтернативы, необязательно замещенный трициклический гетероциклил может представлять собой два гетероарильных кольца и одно циклоалкенильное кольцо, где указанные гетероарильные кольца могут быть одинаковыми или различными; одно арильное кольцо, одно циклоалкенильное кольцо и одно гетероциклическое кольцо; два гетероциклических кольца и одно циклоалкенильное кольцо. При замещении, одно или более колец необязательно замещенного трициклического циклоалкенила и/или необязательно замещенного трициклического гетероциклила может быть замещено один или более раз. Различные группы могут быть замещены на необязательно замещенный трициклический гетероциклил, такие как галоген (например, фтор, хлор и йод) и/или C_{1-6} алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил). Примеры необязательно замещенного трициклического циклоалкенила и необязательно замещенного трициклического гетероциклила включают, но не ограничиваются ими, следующие обяза-

тельно замещенные фрагменты:



В некоторых вариантах реализации R^2 может представлять собой водород. В других вариантах реализации R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^2 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. C_{1-6} алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (прямой или разветвленный) или гексил (прямой или разветвленный). В некоторых вариантах реализации R^2 может представлять собой замещенный C_{1-6} алкил. C_{1-6} алкил R^2 может быть замещен различными заместителями. В некоторых вариантах реализации замещенный C_{1-6} алкил R^2 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, галогеналкила (такого как CF_3), гидроксид и алкокси. При замещении в некоторых вариантах реализации один или более заместителей для R^2 могут не присутствовать при углероде, ближайшем к атому азота системы конденсированных колец. Когда R_2 замещен по атому углерода, присоединенному к углероду ближайшему к атому азота системы конденсированных колец формулы (I), атом углерода может быть хиральным центром. В некоторых вариантах реализации хиральный центр может представлять собой (S)-хиральный центр. В других вариантах реализации хиральный центр может представлять собой (R)-хиральный центр.

В некоторых вариантах реализации R^2 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил (C_{1-6} алкил). В других вариантах реализации R^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах реализации R^2 может представлять собой необязательно замещенный арил (C_{1-6} алкил), такой как необязательно замещенный бензил. Фенильное кольцо бензильного кольца может быть замещено 1, 2 или 3 или более раз. Когда фенильное кольцо бензильной группы является монозамещенным, фенильное кольцо может быть замещенным в орто-, мета- или пара-положении. Примеры групп R^2 включают, но не ограничиваются ими, водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил



тетрагидро-2H-пиран и бензил.

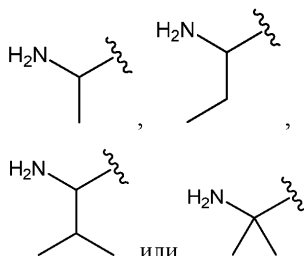
В положении R^1 могут присутствовать различные группы. В некоторых вариантах реализации R^1 может представлять собой водород. В других вариантах реализации R^1 может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. Например, R^1 может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и т-бутил. В других вариантах реализации R^1 может представлять собой группу, которая способна обеспечить *in vivo* соединение формулы (I), где R^1 представляет собой водород или отсутствует. Специалисты в данной области техники понимают, что когда R^1 отсутствует, кислород, расположенный рядом с R^1 , может иметь соответствующий отрицательный заряд. Примеры фрагментов R^1 , которые способны обеспечить соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой водород или отсутствует, включают $-C(=O)Y^1$ и $-C(=O)-O-Y^1$. Дополнительные примеры R^1 фрагментов, которые способны обеспечить соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой водород или отсутствует, включают $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$. В некоторых вариантах реализации R^1 может представлять собой группу, которая является ферментативно расщепляемой с получением соединения формулы (I), в котором R^1 представляет собой водород или отсутствует.

Как описано в настоящем документе, Y^1 может представлять собой различные заместители. В некоторых вариантах реализации Y^1 может представлять собой замещенный C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой замещенный C_{3-6} циклоалкил. И еще в других вариантах реализации Y^1 может представлять собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации Y^1 может представлять собой замещенный арил (например, замещенный C_{1-4} алкил других вариантах реализации Y^1

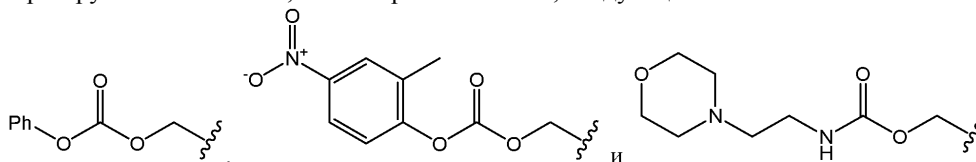
может представлять собой незамещенный арил (например, незамещенный фенил). В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой замещенный гетероарил (такой как замещенный моноциклический гетероарил). В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой незамещенный гетероарил (такой как незамещенный гетероарил). В некоторых вариантах реализации Y^1 может представлять собой замещенный гетероцикл (такой как замещенный моноциклический гетероцикл). В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой незамещенный гетероцикл (такой как незамещенный гетероцикл). В других вариантах реализации Y^1 может представлять собой монозамещенную аминогруппу. Например, монозамещенные аминогруппы могут представлять собой



где Het может представлять собой необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации Y^1 может представлять собой $-CH(R^7)NHR^8$, где R^7 и R^8 могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C₁₋₄ алкил. Например, Y^1 может представлять собой

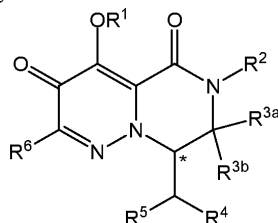


Примеры групп R^1 включают, но не ограничиваются, следующими:

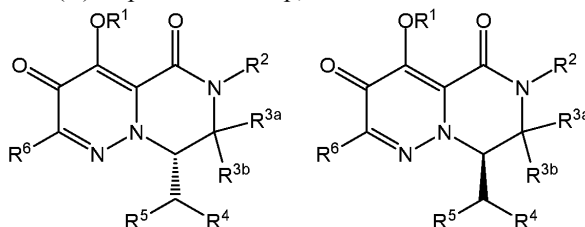


В конденсированных кольцах соединения формулы (I) могут присутствовать различные заместители. Например, в некоторых вариантах реализации R^6 может представлять собой водород.

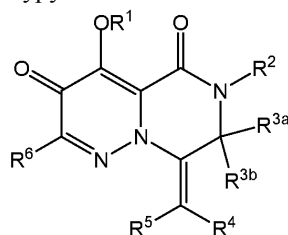
В некоторых вариантах реализации R^{3a} и R^{3b} могут независимо представлять собой водород. В некоторых вариантах реализации ----- может представлять собой одинарную связь таким образом, что соединение формулы (I) имеет структуру



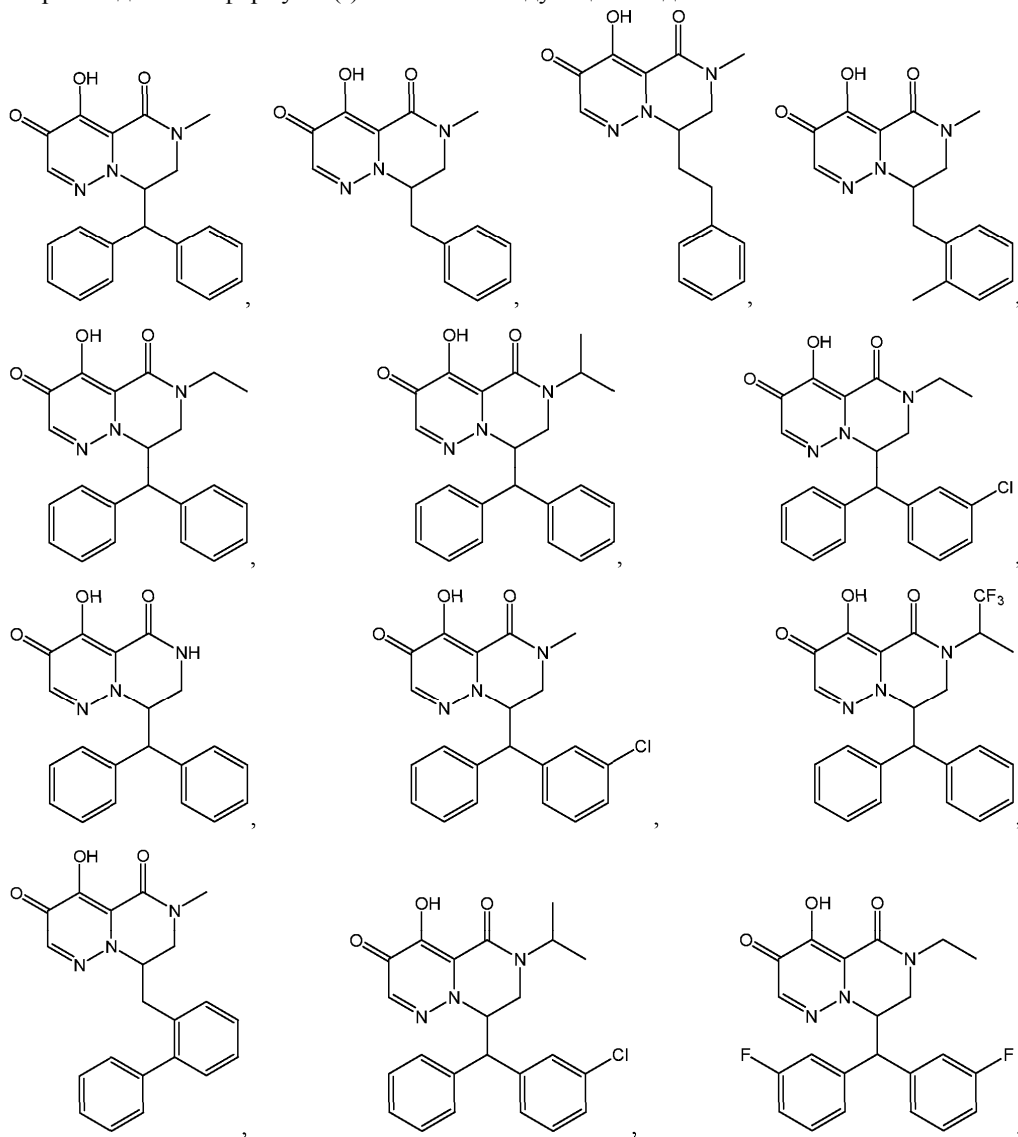
Когда ----- представляет собой одинарную связь, связь, помеченная знаком *, может представлять собой (S)-хиральный центр или (R)-хиральный центр, как показано в настоящем документе:

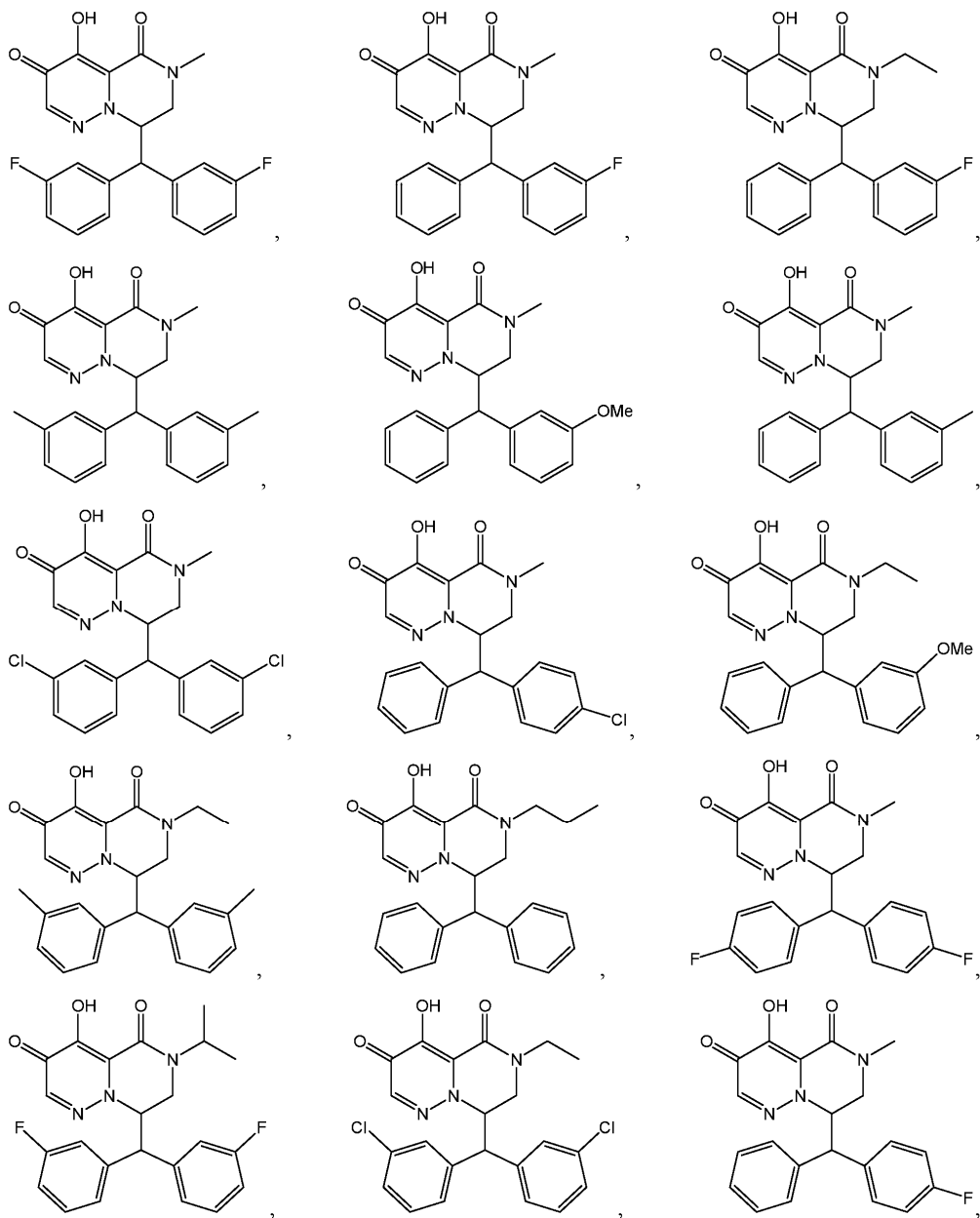


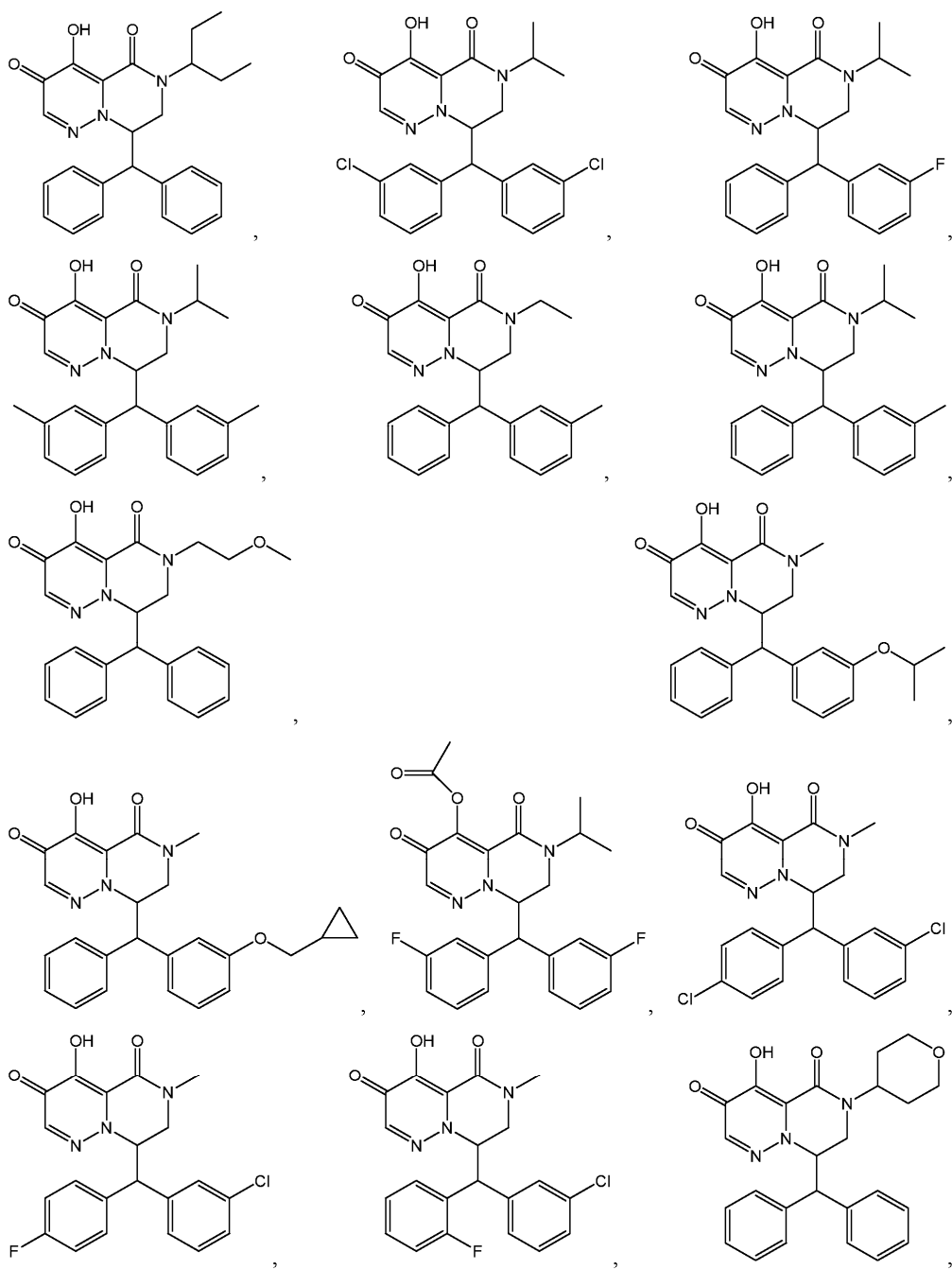
В других вариантах реализации ----- может представлять собой двойную связь, таким образом, что соединение формулы (I) имеет структуру

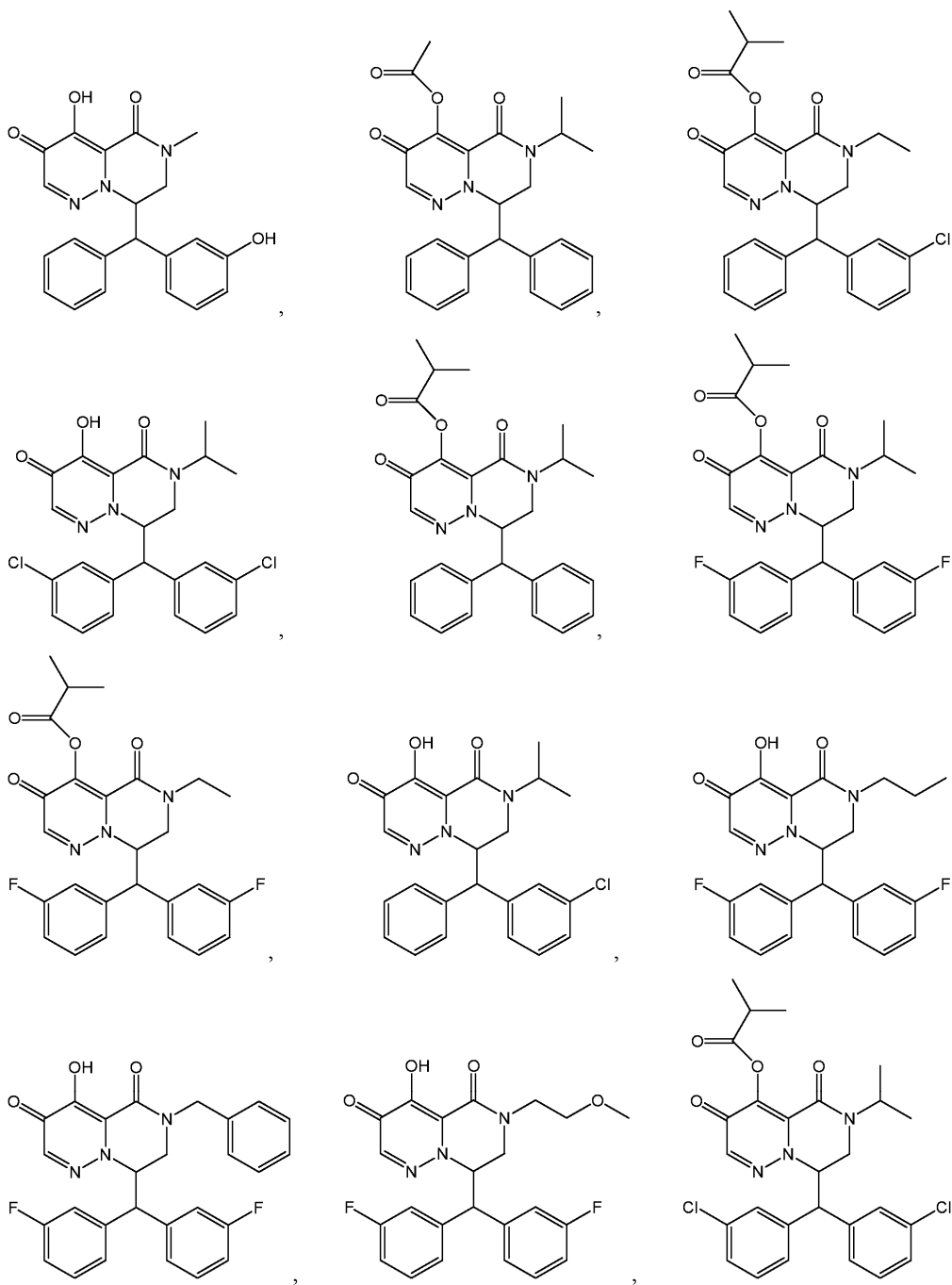


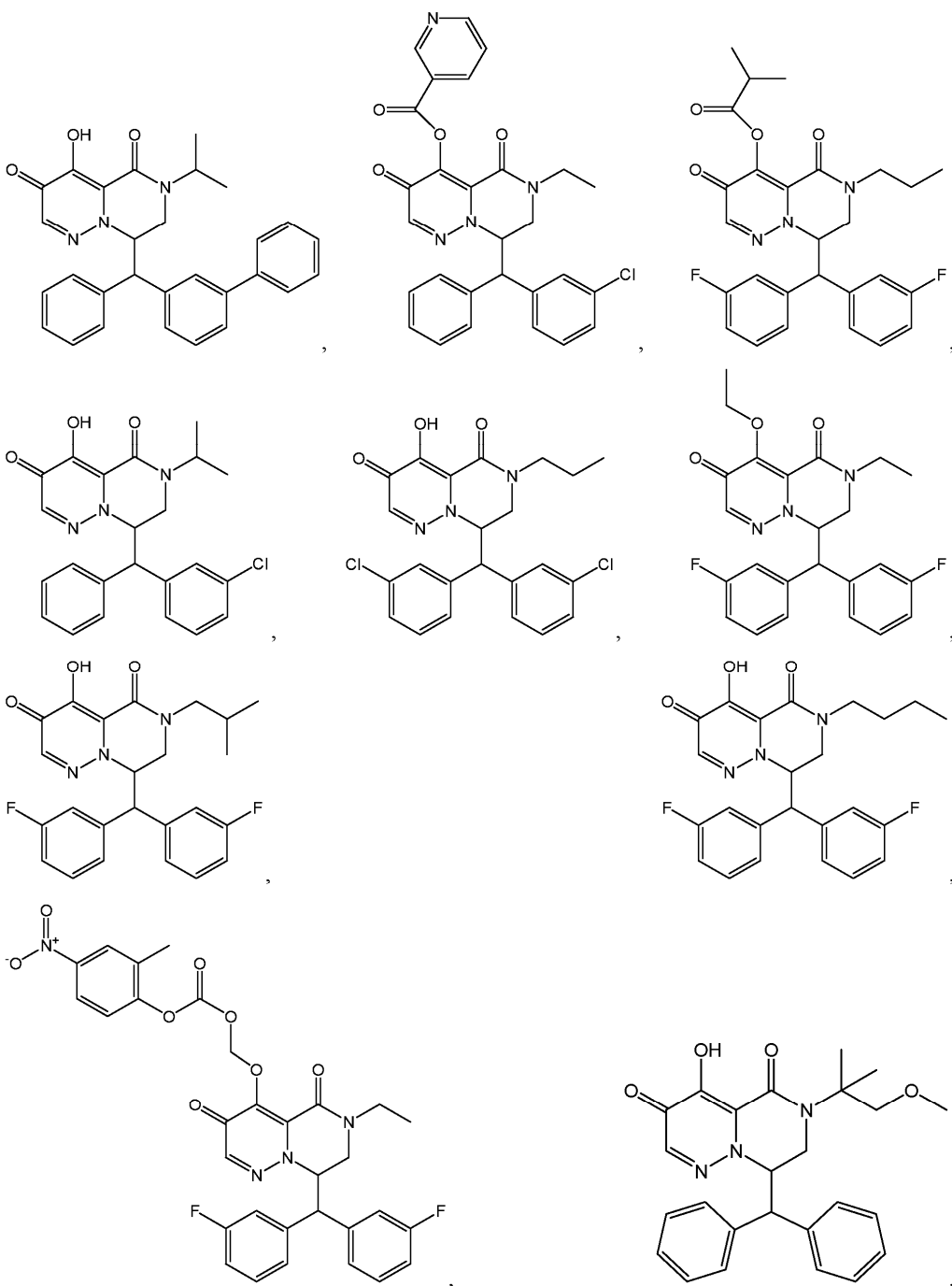
Примеры соединений формулы (I) включают следующие соединения:

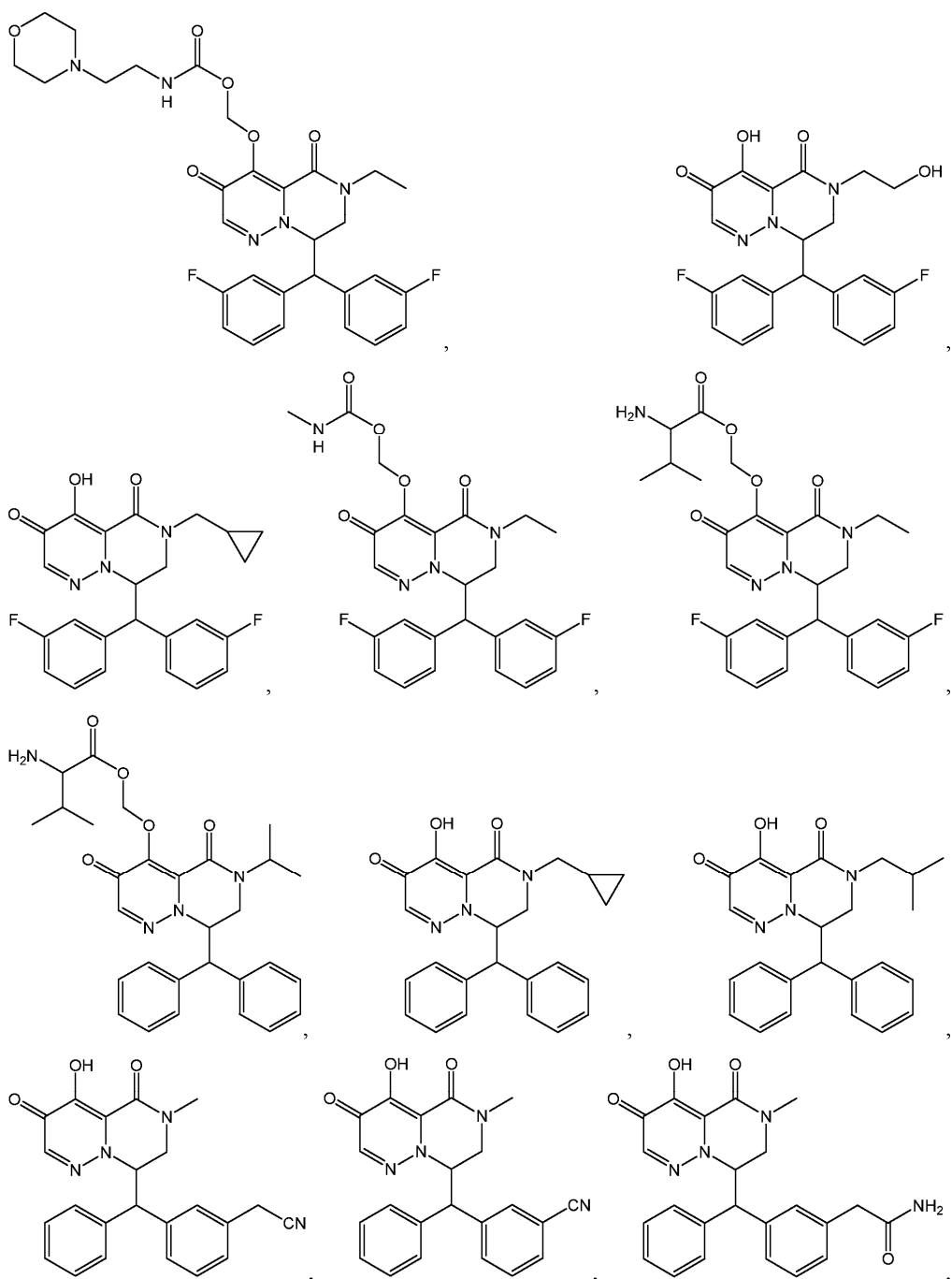


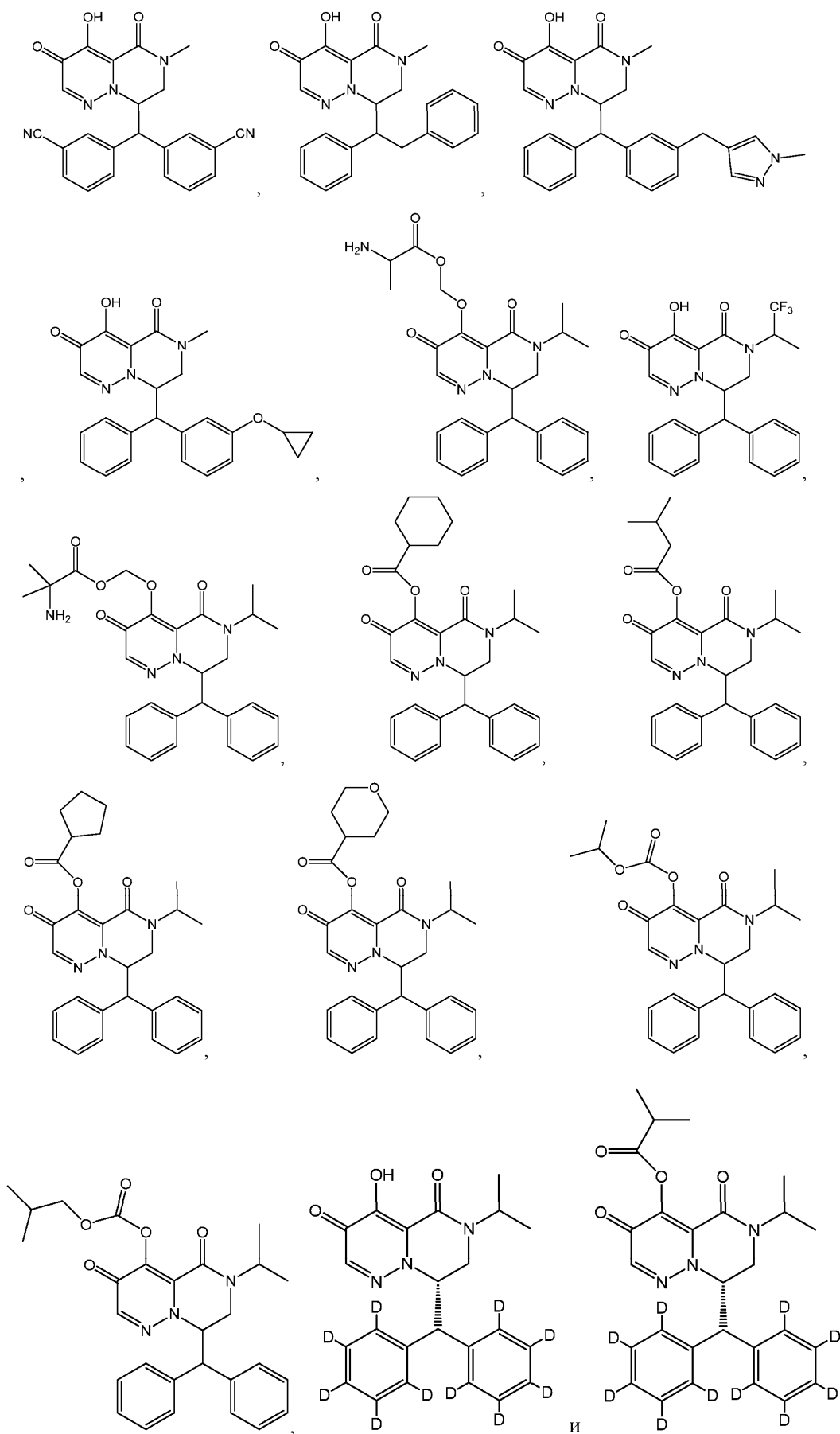


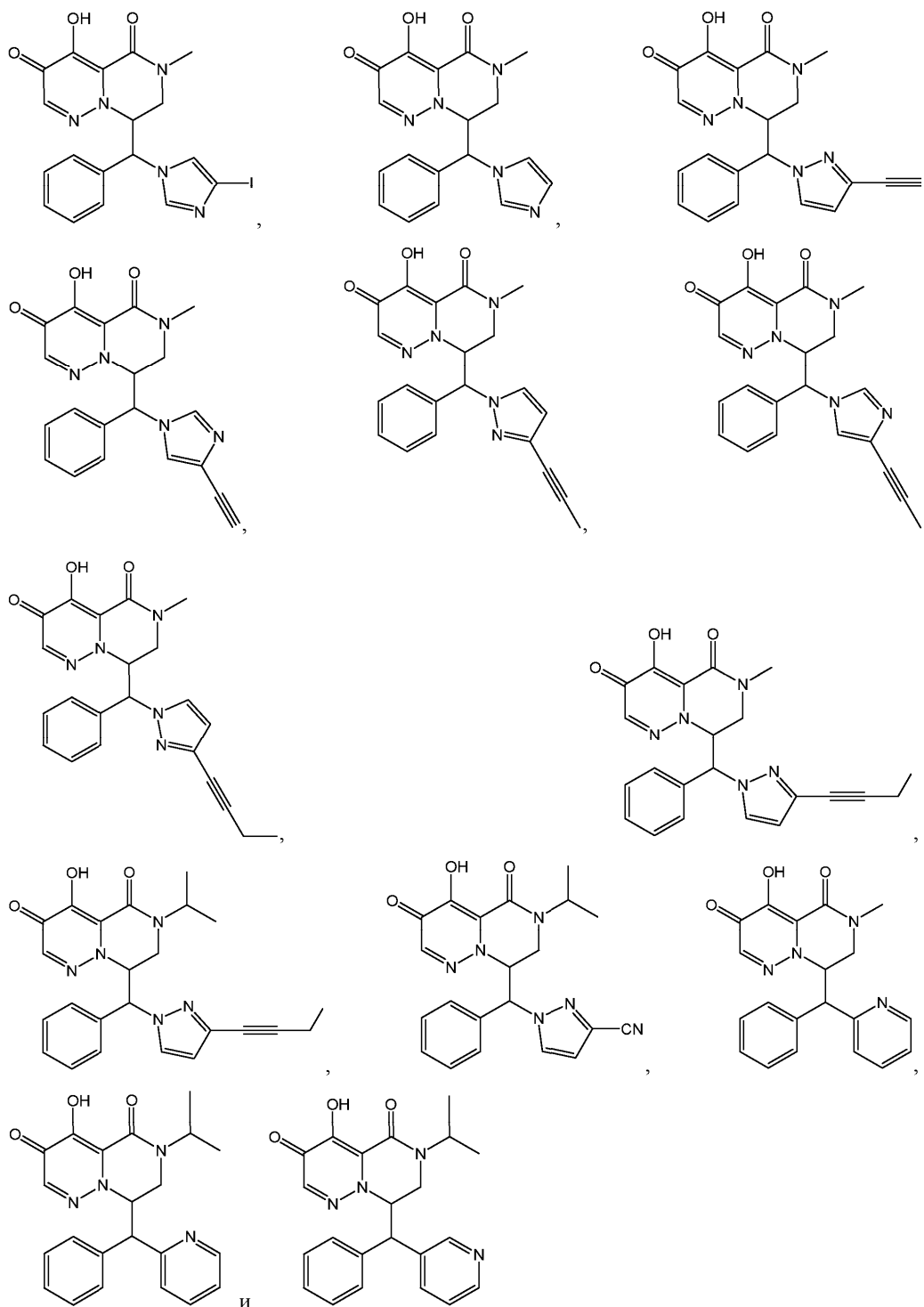


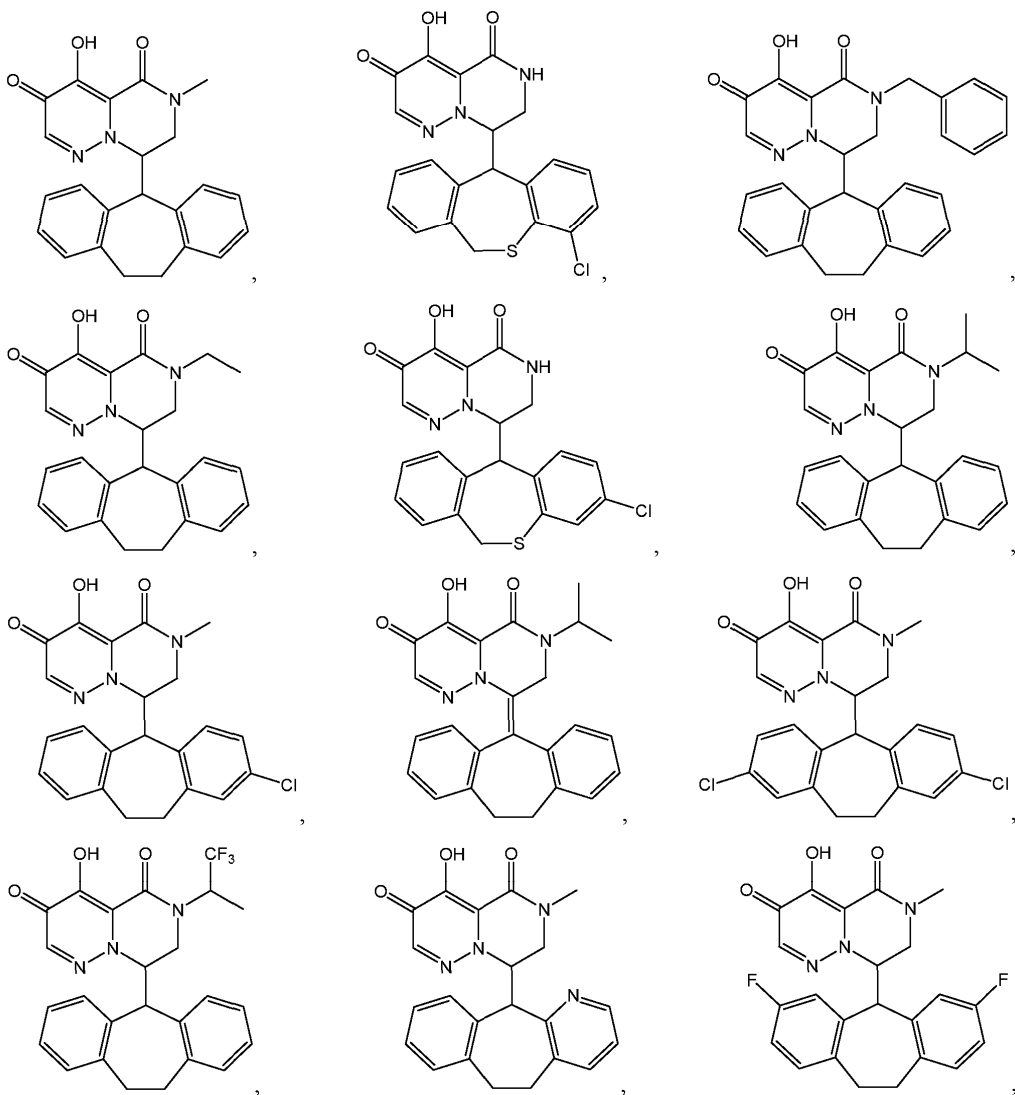


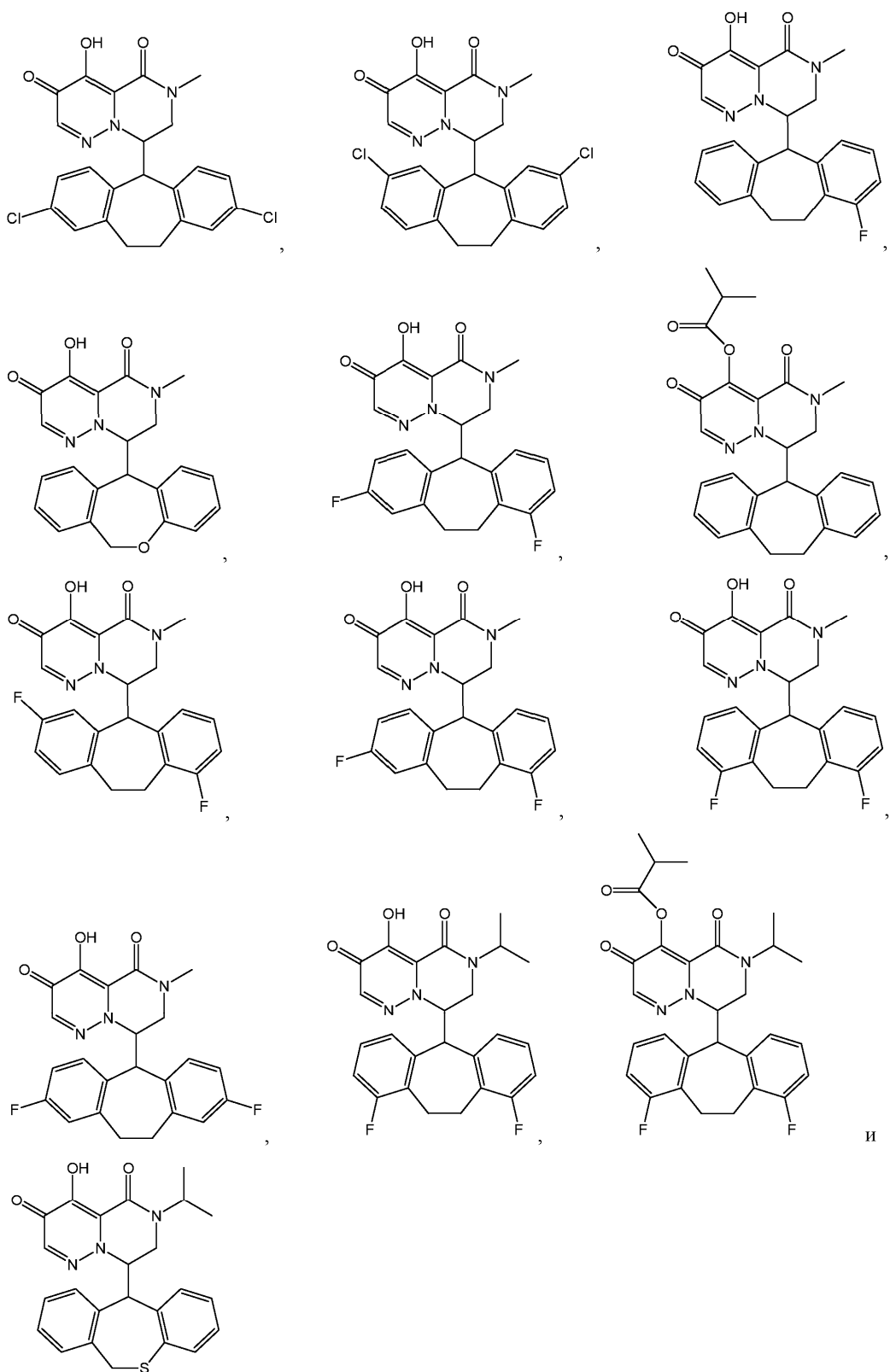






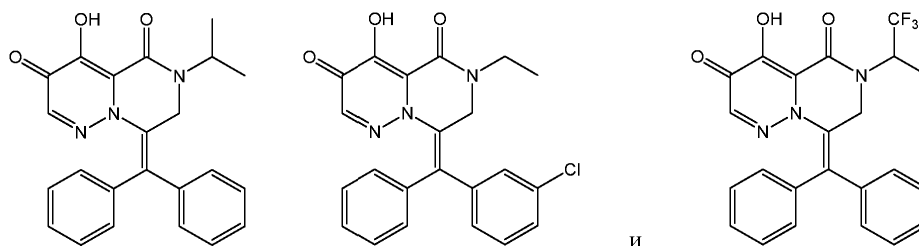






или фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений.

Дополнительно, примеры соединений формулы (I) включают следующие соединения:



или фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений.

Как описано в настоящем документе, в любом положении соединения формулы (I), которое имеет водород, водород может представлять собой изотоп водорода, такой как водород-2 (дейтерий). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia). Некоторые варианты реализации соединения формулы (Ia) представлены в табл. А

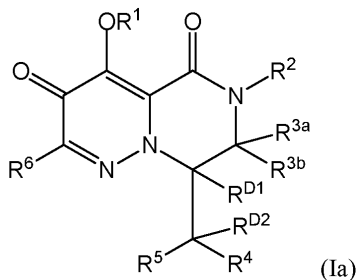


Таблица А

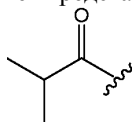
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	Число атомов дейтерия в R ⁴	R ⁵	Число атомов дейтерия в R ⁵
D	D	D	D	D	фенил	0	фенил	0
H	D	D	D	D	фенил	0	фенил	0
D	H	D	D	D	фенил	0	фенил	0
D	D	H	D	D	фенил	0	фенил	0
D	D	D	H	D	фенил	0	фенил	0
D	D	D	D	H	фенил	0	фенил	0
H	H	D	D	D	фенил	0	фенил	0
H	D	H	D	D	фенил	0	фенил	0
H	D	D	H	D	фенил	0	фенил	0
H	D	D	D	H	фенил	0	фенил	0
D	H	H	D	D	фенил	0	фенил	0
D	H	D	H	D	фенил	0	фенил	0
D	D	H	D	H	фенил	0	фенил	0
D	D	D	H	H	фенил	0	фенил	0
H	H	H	D	D	фенил	0	фенил	0
H	H	D	H	D	фенил	0	фенил	0
H	H	D	D	H	фенил	0	фенил	0
D	H	H	H	D	фенил	0	фенил	0
D	D	H	H	H	фенил	0	фенил	0
D	H	H	H	H	фенил	0	фенил	0
H	D	H	H	H	фенил	0	фенил	0
H	H	D	H	H	фенил	0	фенил	0
H	H	H	D	H	фенил	0	фенил	0
H	H	H	H	D	фенил	0	фенил	0
H	H	H	H	H	фенил	0	фенил	0
D	D	D	D	D	фенил	1	фенил	1
H	D	D	D	D	фенил	1	фенил	1
D	H	D	D	D	фенил	1	фенил	1
D	D	H	D	D	фенил	1	фенил	1
D	D	D	H	D	фенил	1	фенил	1
D	D	D	D	H	фенил	1	фенил	1

Н	Н	Д	Д	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Д	Н	Д	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Д	Д	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Д	Д	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Н	Н	Д	Д	фенил	1	фенил	1
Д	Н	Д	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Д	Д	Н	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Д	Д	Н	Д	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Д	Д	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Н	Д	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Д	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Д	Д	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Н	Н	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Д	Н	Н	Д	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Д	Н	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Н	Н	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Н	Д	Н	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Д	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Н	Н	Д	фенил	1	фенил	1
Н	Н	Н	Н	Н	фенил	1	фенил	1
Д	Д	Д	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Д	Д	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Д	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Н	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Д	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Д	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Д	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Д	Н	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Д	Д	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Д	Д	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Н	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Д	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Д	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Н	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Н	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Д	Н	Н	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Н	Д	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Д	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Д	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Н	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Н	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Н	Н	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Н	Н	Н	Н	фенил	2	фенил	2

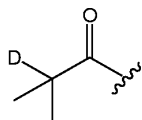
Н	Д	Н	Н	Н	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Д	Н	Н	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Н	Д	Н	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Н	Н	Д	фенил	2	фенил	2
Н	Н	Н	Н	Н	фенил	2	фенил	2
Д	Д	Д	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Д	Д	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Д	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Н	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Д	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Д	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Д	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Д	Н	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Д	Д	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Д	Д	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Н	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Д	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Д	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Н	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Н	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Д	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Н	Д	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Д	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Д	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Н	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Н	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Н	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Н	Н	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Д	Н	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Д	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Н	Д	Н	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Н	Н	Д	фенил	3	фенил	3
Н	Н	Н	Н	Н	фенил	3	фенил	3
Д	Д	Д	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Н	Д	Д	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Д	Н	Д	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Д	Д	Н	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Д	Д	Д	Н	Д	фенил	4	фенил	4
Д	Д	Д	Д	Н	фенил	4	фенил	4
Н	Н	Д	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Н	Д	Н	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Н	Д	Д	Н	Д	фенил	4	фенил	4
Н	Д	Д	Д	Н	фенил	4	фенил	4
Д	Н	Н	Д	Д	фенил	4	фенил	4
Д	Н	Д	Н	Д	фенил	4	фенил	4

D	H	D	D	H	фенил	4	фенил	4
D	D	H	H	D	фенил	4	фенил	4
D	D	H	D	H	фенил	4	фенил	4
D	D	D	H	H	фенил	4	фенил	4
H	H	H	D	D	фенил	4	фенил	4
H	H	D	H	D	фенил	4	фенил	4
H	H	D	D	H	фенил	4	фенил	4
D	H	H	H	D	фенил	4	фенил	4
D	H	H	D	H	фенил	4	фенил	4
D	D	H	H	H	фенил	4	фенил	4
D	H	H	H	H	фенил	4	фенил	4
H	D	H	H	H	фенил	4	фенил	4
H	H	D	H	H	фенил	4	фенил	4
H	H	H	D	H	фенил	4	фенил	4
H	H	H	H	D	фенил	4	фенил	4
H	H	H	H	H	фенил	4	фенил	4
D	D	D	D	D	фенил	5	фенил	5
H	D	D	D	D	фенил	5	фенил	5
D	H	D	D	D	фенил	5	фенил	5
D	D	H	D	D	фенил	5	фенил	5
D	D	D	H	D	фенил	5	фенил	5
D	D	D	D	H	фенил	5	фенил	5
H	H	D	D	D	фенил	5	фенил	5
H	D	H	D	D	фенил	5	фенил	5
H	D	D	H	D	фенил	5	фенил	5
H	D	D	D	H	фенил	5	фенил	5
D	H	H	D	D	фенил	5	фенил	5
D	H	D	H	D	фенил	5	фенил	5
D	H	D	D	H	фенил	5	фенил	5
D	D	H	H	D	фенил	5	фенил	5
D	D	H	D	H	фенил	5	фенил	5
D	D	D	H	H	фенил	5	фенил	5
H	H	H	D	D	фенил	5	фенил	5
H	H	D	H	D	фенил	5	фенил	5
H	H	D	D	H	фенил	5	фенил	5
D	H	H	H	D	фенил	5	фенил	5
D	H	H	H	H	фенил	5	фенил	5
H	D	H	H	H	фенил	5	фенил	5
H	H	D	H	H	фенил	5	фенил	5
H	H	H	D	H	фенил	5	фенил	5
H	H	H	H	D	фенил	5	фенил	5
H	H	H	H	H	фенил	5	фенил	5

В некоторых вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой водород. В других вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой дейтерий. В других вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой -C(=O)Y¹, например, R¹ может представлять собой -C(=O)-необязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах реализации табл. А R² может представлять собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой водород, а R² может представлять собой незамещенный C₁₋₆ алкил. В других вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой -C(=O)C₁₋₆ алкил, а R² может представлять собой незамещенный C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах реализации табл. А R¹ может представлять собой



а R² может представлять собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R¹ и/или R² может включать один или более атомов дейтерия. Например, R¹ может представлять собой дейтерий или R¹ может представлять собой

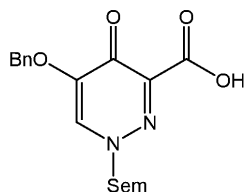


и/или R² может представлять собой -CH(CH₃)(CD₃) или R² может представлять собой -CH(CH₃)(CD₃).

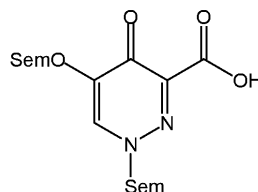
Синтез.

Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Общие способы синтеза соединений формулы (I) и некоторые примеры исходных веществ, используемых в синтезе соединений формулы (I), показаны и описаны в настоящем документе. Способы, представленные и описанные в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными, и они не должны быть истолкованы как каким бы то ни было образом ограничивающие объем формулы изобретения. Специалисты в данной области техники смогут представить модификации раскрытых способов синтезов и разработать альтернативные способы, основанные на приведенном в настоящем документе раскрытии; все такие модификации и альтернативные способы входят в объем формулы изобретения.

Соединения формулы (I) могут быть получены с использованием в качестве исходных веществ различных защищенных промежуточных соединений, включая два соединения, показанные ниже



Промежуточное соединение А



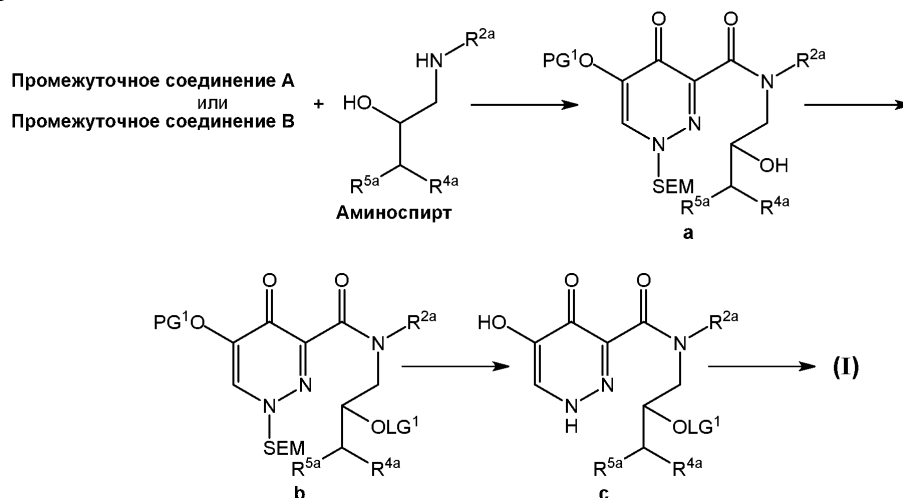
Промежуточное соединение В

Bn - бензил;

SEM - [2-(триметилсилил)этокси]метил.

Способы получения соединения формулы (I) с использованием в качестве исходных веществ промежуточного соединения, такого как промежуточное соединение А или промежуточное соединение В, и аминокспирта, представленного в настоящем документе, показаны на схемах 1, 2, 3, 4, 5 и 6. На схемах 1, 2 и 3 R^{2a} , R^{4a} и R^{5a} могут быть такими же, как R^2 , R^4 и R^5 , описанные в настоящем документе для формулы (I), PG^1 может представлять собой бензил или группу SEM, а LG^1 может представлять собой уходящую группу.

Схема 1



Как показано на схеме 1, промежуточное соединение А или промежуточное соединение В может вступать в реакцию сочетания с 1,2-аминоспиртом. Примеры подходящих условий реакции для реакции сочетания вышеуказанного промежуточного соединения с 1,2-аминоспиртом включают, но не ограничиваются ими, карбодиимид (например, N,N' -дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N' -диизопропилкарбодиимид (DIC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI)); O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурия гексафторфосфат (HATU), O -бензотриазол- N,N,N',N' -тетраметилурия гексафторфосфат (HBTU) или O -(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурия тетрафторборат (TBTU) в присутствии аминного основания (такого как N,N -диизопропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин (ТЭА)) в ДМФА; и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР) в присутствии аминного основания (таких, которые описаны в настоящем документе).

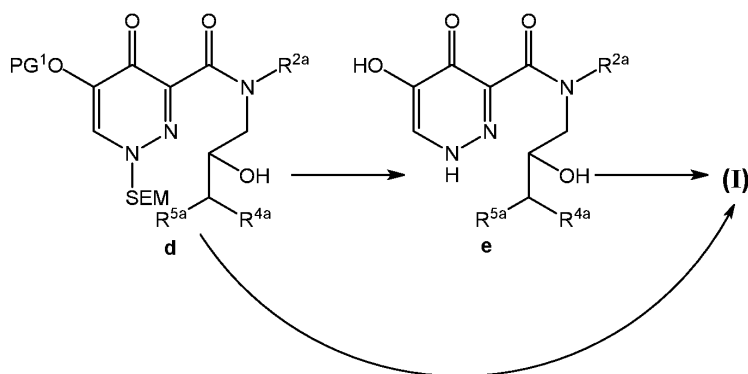
Водород незащищенного вторичного спирта - соединения а - может быть заменен с обеспечением подходящего фрагмента, представляющего собой уходящую группу. Подходящие уходящие группы известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах реализации уходящая группа может представлять собой I, Br, Cl, мезильный фрагмент и/или тозильный фрагмент.

Группы PG^1 и SEM, присоединенные к атому азота соединения b, могут быть удалены с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Например, бензильная группа может

быть удалена посредством гидрогенолиза. Гидрогенолиз может быть осуществлен с применением различных способов, таких как с применением катализатора на основе Pd или Pt (например, Pd/C или PtO₂) в комбинации с источником водорода (например, H₂ или муравьиная кислота), сильной кислоты, окисления до бензоата с последующим гидролизом в щелочных условиях и 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохиноном (DDQ). Группа(ы) SEM может(могут) быть удалена(ы) с применением концентрированной HF, тетра-н-бутиламмония фторида (TBAF), фторида цезия, тетрафторбората лития, трифторуксусной кислоты (ТФУ) или п-толуолсульфоната пиридиния в этаноле при температуре дефлегмации, до которой проводили нагревание с обратным холодильником.

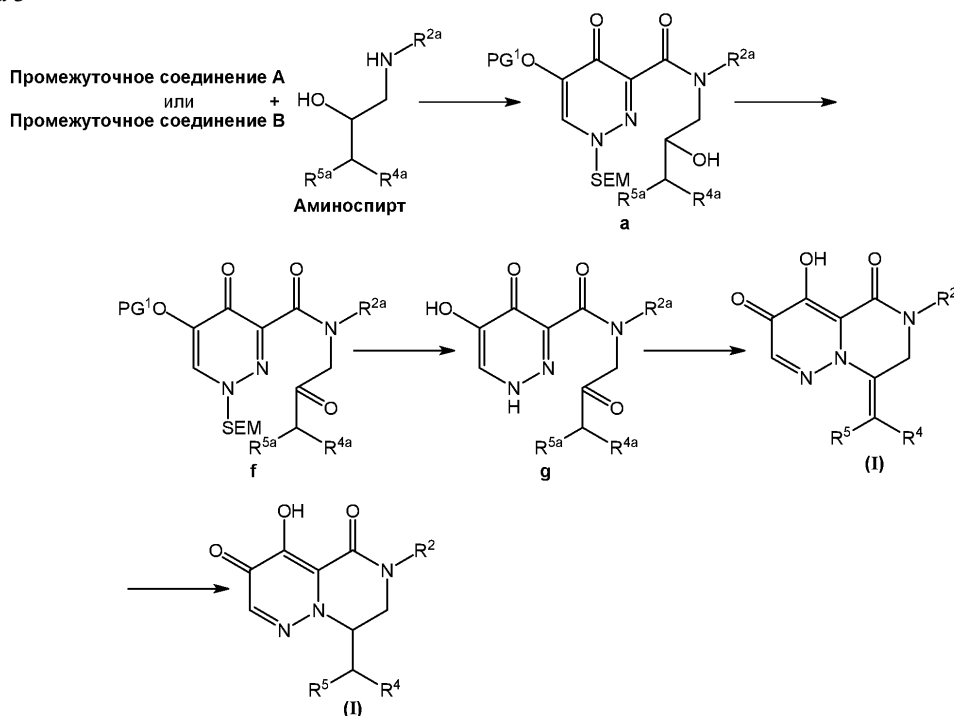
Фрагмент, представляющий собой уходящую группу OLG¹, может быть удален, и соединение может быть подвергнуто циклизации с применением кислоты или основания с образованием соединения формулы (I). Подходящие кислоты и основания известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах реализации основание может представлять собой карбонат калия. Дополнительные основания включают карбонат натрия, карбонат кальция, карбонат цезия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат кальция, карбонат цезия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, KOH и NaOH. Подходящие кислоты включают сульфоновые кислоты (например, метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота), трифторуксусная кислота (ТФУ) и HCl. В некоторых случаях, реагент(ы), используемые для удаления групп PG¹ и SEM, например, фторид цезия или тетра-н-бутиламмония фторид (TBAF), могут затем способствовать циклизации до соединения формулы (I).

Схема 2



Как показано на схеме 2, группы PG¹ и SEM, присоединенные к атому азота, могут быть удалены из соединения **d** с применением одного или более способов, описанных в настоящем документе. Затем соединение формулы **(I)** может быть получено посредством циклизации, по способу циклизации с замыканием кольца по Мицунобу. Циклизация с замыканием кольца по Мицунобу может быть осуществлена с применением фосфинового реагента (например, трифенилфосфина, три-алкилфосфина, три-арилфосфина или трифенилфосфина на полимерной подложке) в комбинации с азодикарбоксилатом, таким как диэтил-азодикарбоксилат (DEAD) или диизопропилазодикарбоксилат (DIAD). В качестве альтернативы, группы PG¹ и SEM могут быть удалены, а кольцо закрыто с образованием соединения формулы **(I)** в одну стадию с использованием подходящей кислоты, например трифторуксусной кислоты, при повышенной температуре.

Схема 3

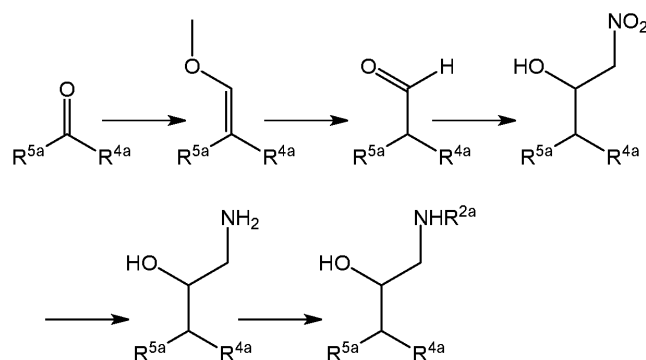


На схеме 3 соединение а может быть получено, как описано в настоящем документе. Вторичный спирт может быть окислен до кетона с применением реагента(ов) и условий, известных специалистам в данной области техники. Примеры подходящих окисляющих реагентов и условий включают, но не ограничиваются ими, периодинан Десса-Мартина, IBX (2-йодоксibenзойная кислота), ТРАР/НМО (перрутат тетрапропиламмония/ N-метилморфолин N-оксид), реагент окисления Сверна, РСС (хлорхромат пиридиния), РДС (дихромат пиридиния), периодат натрия, реагент Коллина, реагент Кори-Кима, реагент Моффата, реагент Джоунса, реагент Оппенгауэра, церийаммония нитрат (CAN), Na₂Cr₂O₇ в воде, Ag₂CO₃ на целите, горячая HNO₃ в водном глиме, O₂-пиридин CuCl, Pb(OAc)₄-пиридин, дихромат калия и бензоилпероксид-NiBr₂.

Группы PG¹ и SEM, присоединенные к атому азота, могут быть удалены с применением одного или более способов, описанных в настоящем документе, с получением соединения g. Шестичленное кольцо может быть образовано в кислых условиях с получением соединения формулы (I), где $\text{C}=\text{C}$ представляет собой двойную связь. Примеры подходящих кислот включают, но не ограничиваются ими, сульфоновые кислоты (например, метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота), серную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУ) и HCl. Двойная связь может быть гидрирована с получением одинарной связи с использованием газа водорода в присутствии катализатора на основе палладия или платины (такого как Pd/C или PtO₂).

Аминоспирты, которые могут быть использованы для получения соединения формулы (I), могут быть приобретены в торговой сети или получены согласно методике, предложенной в настоящем документе, например методике, показанной на схемах 4-6.

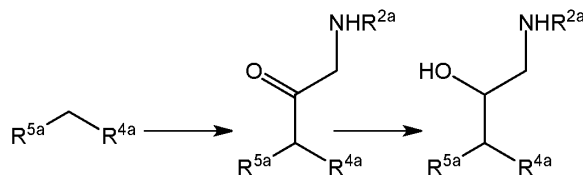
Схема 4



Как показано на схеме 4, кетон подвергают олефинированию с использованием алкоксиосновного фосфония галида при условиях реакции Виттига с образованием промежуточного соединения винилалкокси. Промежуточное соединение винилалкокси может быть гидролизано до альдегида с применением способов, известных специалистам в данной области техники, таких как перхлорная кислота. Нитрометан может быть добавлен к альдегиду посредством нитроальдольной реакции. С применением спосо-

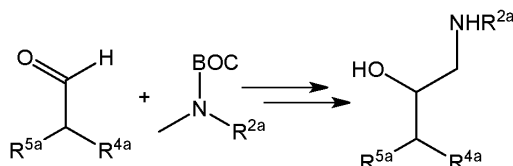
бов и условий, известных специалистам в данной области техники, нитрогруппа может быть восстановлена до NH_2 группы. Группа NH_2 может быть подвергнута восстановительному алкилированию с образованием аминспирта.

Схема 5



Другой способ получения аминспирта показан на схеме 5. Сложный эфир аминокислоты может быть добавлен к аниону исходного вещества, образованного с применением способа, известного специалистам в данной области техники, например, используя $n\text{-BuLi}$. Кетон может быть восстановлен до гидроксигруппы с применением одного или более подходящих реагентов и условий, таких как описаны в настоящем документе. Для того чтобы свести к минимуму побочные реакции и/или способствовать прохождению реакции(й), азот сложного эфира аминокислоты может быть защищен подходящей защитной группой. Защитная группа может быть удалена до или после восстановления кетона с применением способов, известных специалистам в данной области техники.

Схема 6



На схеме 6 представлен другой способ получения аминспирта. Аминспирт может быть получен посредством направленного литирования с последующей реакцией конденсационного типа с применением способа, известного специалистам в данной области техники, Snieckus et al., Tet. Lett. (1994) 35(24):4067-4070.

Фармацевтические композиции.

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или комбинацию указанных соединений.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции также могут быть получены посредством взаимодействия соединений с неорганическими или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, p -толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота. Фармацевтические композиции, как правило, будут приспособлены к конкретному предполагаемому способу введения.

Термин "физиологически приемлемый" обозначает носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, которые не нейтрализуют биологическую активность и свойства соединения.

Используемый в настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает внедрение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничения, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой обычно используемый носитель, который облегчает всасывание многих органических соединений в клетки и ткани субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель может быть использован для увеличения объема сильнодействующего лекарственного средства, масса которого слишком мала для производства и/или введения. Также, он может быть жидкостью для растворения лекарственного средства, для введения посредством инъекции, приема внутрь или ингаляции. Общая форма разбавителя в данной области техники представляет собой буферный водный раствор, такой как, без ограничения, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав крови человека.

Используемый в настоящем документе термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции, чтобы обеспечить, без ограничения, объем, консистенцию, стабильность, связывающую способность, смазывание, способность к разложению и т.д. для композиции. "Разбавитель" представляет собой вид вспомогательного вещества.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены пациенту,

представляющему собой человека, отдельно или в виде фармацевтических композиций, в которых они смешаны с другими активными ингредиентами, как при комбинированной терапии, или носителями, разбавителями, вспомогательными веществами или комбинациями указанных соединений. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения. Способы получения составов и введения соединений, описанных в настоящем документе, известны специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены способом, который сам по себе известен, например, посредством традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, измельчения, эмульгирования, инкапсулирования, включения (entrapping) или таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предполагаемой цели. Многие из соединений, применяемых в фармацевтических комбинациях, раскрытые в настоящем документе, могут быть представлены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральную, ректальную, наружную, аэрозольную, инъекционную и парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшные, интраназальные и внутриглазные инъекции. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солей, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть введено внутримышечно. В других вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть введено интраназально. В других вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть введено подкожно. И еще в других вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть введено перорально.

Для перорального введения одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), могут быть приготовлены в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального приема внутрь субъектом, который подлежит лечению. Инъекционные лекарственные средства могут быть получены в обычных формах, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий, в твердых формах, подходящих для приготовления раствора или суспензии в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий. Фармацевтические композиции для интраназального введения также могут включать капли или спреи, часто получаемые для того, чтобы способствовать стимуляции выделений из носа.

Также соединение можно вводить местно, а не системно, например, посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде состава-депо или состава с замедленным высвобождением. Кроме того, можно вводить соединение в системе нацеленной доставки лекарственных средств, например в липосомах, покрытых тканеспецифическим антителом. Липосомы будут нацелены на конкретный орган и будут селективно поглощены им.

Композиции, при желании, могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка, например, может включать металлическую или пластиковую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями для введения. Также, упаковка или дозатор могут сопровождаться уведомлением, связанным с емкостью, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу лекарственных средств, и это уведомление отражает одобрение указанным органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Таким уведомлением, например, может быть маркировка, одобренная Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств или одобренный листок-вкладыш для продукта. Композиции, которые могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, приготовленные в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть получены, помещены в подходящую емкость и промаркированы для лечения указанного состояния.

Способы применения.

Некоторые варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способу облегчения, лечения и/или предотвращения ортомиксовирусной инфекции, который может включать введение эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем доку-

менте (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации ортомиксовирусного вируса, который может включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусным вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и/или фармацевтической композицией, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для лечения и/или облегчения вирусной инфекции гриппа. В других вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для предотвращения вирусной инфекции гриппа.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для ингибирования репликации вируса гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть применено для ингибирования полимеразного комплекса вируса гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть применено для ингибирования и/или снижения эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, которое может включать приведение активного центра эндонуклеазы в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, описанных в настоящем документе, ингибирует и/или уменьшает способность эндонуклеазы расщеплять мРНК.

В некоторых вариантах реализации, включая варианты реализации, представленные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа А. В других вариантах реализации, включая варианты реализации, представленные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа В. В других вариантах реализации, включая варианты реализации, представленные в предыдущих абзацах, вирусная инфекция гриппа может представлять собой вирусную инфекцию гриппа С. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть применены для лечения или облегчения одного или более подтипов гриппа. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть применены для лечения H1N1 и/или H3N2. Кроме того или в качестве альтернативы, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть применены для лечения H2N2, H5N1 и/или H7N9. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может являться эффективной против более чем 1 подтипа гриппа. Например, соединение, описанное в настоящем документе (соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может являться эффективным против 2, 3, 4 и/или 5 или более подтипов гриппа.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для лечения и/или облегчения респираторной вирусной инфекции верхних дыхательных путей, приписываемой (прямо и/или косвенно) вирусной инфекции гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для лечения и/или облегчения респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей, приписываемой (прямо и/или косвенно) вирусной инфекции гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть

применено для лечения и/или облегчения одного или более симптомов вирусной инфекции гриппа (таких как, описанные в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) может быть применено для лечения и/или облегчения бронхолита и/или трахеобронхита по причине вирусной инфекции гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для лечения или облегчения пневмонии по причине вирусной инфекции гриппа. В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для лечения или облегчения состояния, вызванного по причине вирусной инфекции гриппа.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть применено для уменьшения тяжести одного или более симптомов инфекции гриппа. Примеры симптомов включают, но не ограничиваются ими, следующие: лихорадка, озноб, кашель, больное горло, насморк, мышечные боли, боли в теле, головная боль, усталость, тошнота и/или диарея.

Используемые в настоящем документе термины "предотвращать" и "предотвращение" означают, что у субъекта не развивается инфекция, потому что субъект имеет иммунитет против инфекции, или если субъект становится инфицированным, тяжесть заболевания становится меньше по сравнению с тяжестью заболевания, если бы субъекту не вводили/субъект не получал соединения. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение субъекту, который был или может быть подвергнут воздействию инфекционного агента, такого как ортомиксовирус (например, вирус гриппа).

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "проведение лечения", "лечение", "терапевтический" и "терапия" не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое смягчение любых нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния, в той или иной мере, может рассматриваться как лечение и/или терапия. Кроме того, лечение может включать действия, которые могут ухудшить общее хорошее самочувствие субъекта или внешний вид.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" применяют для указания количества активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает указанную биологическую или медицинскую ответную реакцию. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество необходимое для предотвращения, смягчения или облегчения симптомов заболевания или продления жизни субъекта, который подвергается лечению. Такая ответная реакция может происходить в ткани, части организма, животном или человеке и включает облегчение признаков или симптомов заболевания, которое подвергается лечению. Определение эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники с учетом сведений, раскрытых в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество соединений, раскрытых в настоящем документе, требует, как доза будет зависеть от способа введения, вида животного, включая человека, подвергаемого лечению, и физических характеристик конкретно рассматриваемого животного. Доза может быть адаптирована для достижения желаемого эффекта, но будет зависеть от таких факторов, как вес, питание, сопутствующее лечение и других факторов, которые будут определены специалистами в данной области медицинской техники.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое представляет собой объект лечения, наблюдения или эксперимента. Термин "животное" включает холодно- и теплокровных позвоночных и беспозвоночных, таких как рыбы, моллюски, пресмыкающиеся и, в частности млекопитающие. Термин "млекопитающее" включает, без ограничения, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, собак, кошек, овец, коз, коров, лошадей, приматов, таких как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны и, в частности, человек. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

Различные индикаторы для определения эффективности способа лечения ортомиксовирусной вирусной инфекции известны специалистам в данной области техники. Пример подходящих индикаторов включает, но не ограничивается ими, снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вируса, уменьшение времени до сероконверсии (вирус, неопределяемый в сыворотке пациента), снижение тяжести заболевания или смертности в клинических испытаниях и/или другой индикатор ответа в отношении заболевания.

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для

снижения титров вируса к более низкому уровню, например, от примерно $10E4$ TCID₅₀/мл (TCID = доза инфекции в культуре ткани) до примерно $10E3$ TCID₅₀/мл или до примерно 100 TCID₅₀/мл, или до примерно 10 TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для снижения вирусной нагрузки по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, при этом вирусную нагрузку определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и снова после начала режима лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после начала лечения). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой количество, которое является эффективным в снижении вирусной нагрузки до менее чем примерно $10E4$ TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, которое является эффективным для достижения снижения титра вируса в мазке из носоглотки или в образце назального смыва субъекта в диапазоне от примерно $1,5\text{-log}$ до примерно $2,5\text{-log}$ или примерно от 3-log до примерно 4-log относительно вирусной нагрузки до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, при этом вирусную нагрузку определяют до введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и снова после начала режима лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после начала лечения).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут обеспечить достижение одного или более общих показателей качества жизни, связанных со здоровьем, таких как сокращение длительности заболевания, снижение тяжести заболевания, уменьшение времени для возвращения к нормальному состоянию здоровья и нормальной активности и уменьшение времени для снижения выраженности одного или более симптомов ортомиксовирусной инфекции, по сравнению с пациентом, не получавшим лечения. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к уменьшению длительности и/или тяжести одного или более симптомов, связанных с ортомиксовирусной инфекцией, по сравнению с субъектом, не получавшим лечения. Симптомы ортомиксовирусной инфекции описаны в настоящем документе и включают, но не ограничиваются ими, кашель, миалгия (боль в мышцах), назальная обструкция, боль в горле, усталость, головная боль и лихорадка. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль позволяет уменьшить одно или более вторичных осложнений, связанных с ортомиксовирусной инфекцией, включая, но не ограничиваясь ими, отит среднего уха (ушное воспаление), синусит, бронхит и пневмония, по сравнению с субъектом, не получавшим лечения.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут привести по меньшей мере к $1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100$ -кратному и более снижению в репликации ортомиксовируса относительно к уровням до лечения субъекта, как определено после начала режима лечения (например, через 10 дней после начала лечения). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут привести к снижению репликации ортомиксовируса относительно уровней до лечения в диапазоне от примерно 2 до примерно 5 раз, от примерно 10 до примерно 20 раз, от примерно 15 до примерно 40 раз или от примерно 50 до примерно 100 раз. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут привести к снижению ортомиксовирусной репликации в диапазоне от 1 до $1,5$ log, от $1,5$ log до 2 log, от 2 log до $2,5$ log, от $2,5$ до 3 log или от 3 до $3,5$ log снижения репликации ортомиксовируса по сравнению со снижением репликации ортомиксовируса, достигнутым посредством осельтамивира (Tamiflu®) или может достичь такого же снижения как и при терапии осельтамивиром (Tamiflu®), но в более короткий период времени, например в один день, два дня, три дня или четыре дня, по сравнению с после 5-дневной терапии осельтамивиром (Tamiflu®).

По истечении некоторого периода времени инфекционные агенты могут вырабатывать резистентность (устойчивость) к одному или более терапевтическим агентам. Термин "резистентность", используемый в настоящем документе, относится к вирусному штамму, демонстрирующему отсроченный, уменьшенный и/или нулевой ответ на терапевтический(е) агент(ы). Например, после лечения с противовирусным агентом вирусная нагрузка субъекта, инфицированного резистентным вирусом, может быть снижена к меньшей степени по сравнению с количеством сниженной вирусной нагрузки, демонстрируемой субъектом, инфицированным нерезистентным штаммом. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены пациенту, инфицированному вирусом гриппа, который является резистентным к одному или более различным агентам против гриппа (например, амантадину, римантадину и/или осельтамивиру). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены пациенту, инфицированному вирусом гриппа, который является резистентным к ингибитору белка M2. В некоторых вариантах реализации развитие резистентных штаммов гриппа замедляется, когда субъекты получа-

ют лечение соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью по сравнению с развитием штаммов гриппа, резистентных к другим лекарственным средствам против гриппа.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут уменьшить процент субъектов, которые испытывают осложнения от вирусной инфекции гриппа по сравнению с процентом субъектов, которые испытывают осложнение, подвергаясь лечению осельтамивиром. Например, процент субъектов, подвергающихся лечению соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, которые испытывают осложнения, может быть на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% меньше по сравнению с субъектами, подвергающимися лечению осельтамивиром.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, которая содержит соединения, описанные в настоящем документе, могут быть применены в комбинации с одним или более дополнительными агентом(ами). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть применены в комбинации с одним или более агентами, применяемыми в настоящее время в общепринятом стандарте для лечения гриппа. Например, дополнительный агент может представлять собой амантадин (адамantan-1-амин, Симметрел (Symmetrel)), римантадин (Флумадин (Flumadine)), занамивир (Реленза (Relenza)) и осельтамивир (Тамифлю (Tamiflu)). Для лечения гриппа дополнительные агенты включают, но не ограничиваются ими, ингибитор нейраминидазы, ингибитор белка M2, ингибитор полимеразы, ингибитор PB2, перамивир ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетиамидо-2-этилбутил]-4-(диаминометилиденамино)-2-гидроксициклопентан-1-карбоновую кислоту, BioCryst Pharmaceuticals), ланинамивир ((4S,5R,6R)-5-ацетиамидо-4-карбамимидаидо-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4H-пиран-2-карбоновую кислоту), фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид), ланинамивира октаноат ((3R,4S)-3-ацетиамидо-4-гуанидино-2-((1S,2S)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил)-3,4-дигидро-2H-пиран-6-карбоновую кислоту), флюдазу (DAS181, NexBio), ADS-8902 (амантадин HCl/осельтамивир/рибавирин, Adamas Pharmaceuticals), иммуномодулятор (например, интерферон 1-го типа), берапрост (4-[2-гидрокси-1-[(Е)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,3а,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b][1]бензофуран-5-ил]бутановую кислоту), Ньюджин (Neugene®), рибавирин, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановую кислоту (вещество с регистрационным номером CAS 1422050-75-6), (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновую кислоту (вещество с регистрационным номером CAS 1259366-34-1, VX-787), Флюмист Квадривалент (FluMistQuadrivalent® (MedImmune)), Флюарикс Квадривалент (Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline)), Флюзон Квадривалент (Fluzone® Quadrivalent (SanofiPasteur)), Флюцелвакс (Flucelvax® (Novartis)) и Флюблок (FluBlok® (ProteinSciences)). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, описанное в настоящем документе, могут быть использованы в комбинации с осельтамивиром.

Интерфероны 1-го типа известны специалистам в данной области техники. Неограниченный перечень примеров включает: α -интерфероны, β -интерфероны, δ -интерфероны, ω -интерфероны, τ -интерфероны, χ -интерфероны, консенсус-интерфероны и асиало-интерфероны. Интерфероны 1-го типа могут быть пегилированы. Примеры конкретных интерферонов 1-го типа включают: интерферон $\alpha 1A$, интерферон $\alpha 1B$, интерферон $\alpha 2A$, интерферон $\alpha 2B$, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ (ПЕГАСИС (PEGASYS), Roche), рекомбинантный интерферон $\alpha 2a$ (РОФЕРОН (ROFERON), Roche), ингаляционный интерферон $\alpha 2b$ (AERX, Aradigm), пегилированный-интерферон $\alpha 2b$ (АЛББУФЕРОН (ALBUFERON), Human Genome Sciences/Novartis), ПЕГИНТРОН (PEGINTRON), Schering), рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (ИНТРОН-А (INTRON A), Schering), пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (ПЕГИНТРОН (PEG-INTRON), Schering), ВИРАФЕРОНПЭГ (VIRAFERONPEG), Schering), интерферон β -1a (РЕБИФ (REBIF), Serono, Inc. и Pfizer)), консенсус-интерферон α (ИНФЕРГЕН (INFERGEN), Valeant Pharmaceutical).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены вместе с одним или более дополнительными агентами в виде единой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены с одним или более дополнительными агентами в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в одной фармацевтической композиции, и по меньшей мере один из дополнительных агентов может быть введен во второй фармацевтической композиции. В случае наличия по меньшей мере двух дополнительных агентов один или более из указанных дополнительных агентов может быть представлен в первой фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, а по меньшей мере один другой дополнительный агент может быть представлен во второй фармацевтической композиции.

Порядок введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительными агентами может изменяться. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены до всех дополнительных агентов. В других вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

соль могут быть введены по меньшей мере до одного дополнительного агента. В других вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены одновременно с одним или более дополнительными агентами. И в других вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены после введения всех дополнительных агентов.

В некоторых вариантах реализации комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным(ми) агентом(ми) может иметь аддитивный эффект. В некоторых вариантах реализации комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным(ми) агентом(ми) может иметь синергический эффект. В некоторых вариантах реализации комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным(ми) агентом(ми) может иметь сильный синергический эффект. В некоторых вариантах реализации комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным(ми) агентом(ми) не является антагонистической.

Используемый в настоящем документе термин "антагонистический" означает, что активность комбинации соединений является меньшей, по сравнению с суммой активностей соединений в комбинации, когда активность каждого соединения определяется индивидуально (т.е. в виде единичного соединения). Используемый в настоящем документе термин "синергический эффект" означает, что активность комбинации соединений является большей, чем сумма индивидуальных активностей соединений в комбинации, когда активность каждого соединения определена индивидуально. Используемый в настоящем документе термин "аддитивный эффект" означает, что активность комбинации соединений является примерно равной сумме индивидуальных активностей соединения в комбинации, когда активность каждого соединения определена индивидуально.

Потенциальное преимущество использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным агентом(ми), описанным(ми) выше, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, может состоять в снижении требуемого количества (количеств) одного или более дополнительных агентов, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, которые являются эффективными при лечении болезненных состояний, раскрытых в настоящем документе (например, гриппа), по сравнению с количеством, которое требуется для достижения такого же терапевтического результата, когда указанные один или более дополнительных агентов, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, вводят без соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, количество дополнительного агента, описанного выше, включая фармацевтически приемлемую соль и пролекарство указанных соединений, может быть меньше, когда он вводится в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, по сравнению с количеством дополнительного агента, включая фармацевтически приемлемую соль и пролекарство указанных соединений, необходимое для достижения такого же снижения вирусной нагрузки, как в случае введения при монотерапии. Другое потенциальное преимущество использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным(ми) агентом(ми), описанным(ми) выше, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарство указанных соединений представляет собой применение двух или более соединений, имеющих различные механизмы действия, что может создать более высокий барьер к развитию резистентных вирусных штаммов по сравнению с барьером, когда соединение вводят в виде монотерапии.

Дополнительные преимущества использования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительным агентом(ми), описанными выше, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений, могут включать практическое отсутствие перекрестной резистентности между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или более дополнительным агентом(ми), описанными выше (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); различные способы удаления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных агентов, описанных выше (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); практически без перекрытия профилей токсичности между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или более дополнительным(ми) агентом(ми), описанным(ми) выше (включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений); практически без значительного эффекта на цитохром P450; и/или практически без фармакокинетического взаимодействия между соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или более дополнительным(ми) агентом(ми), описанным(ми) выше, включая фармацевтически приемлемые соли и пролекарства указанных соединений.

Как будет очевидно для специалиста в данной области техники, подходящая для введения *in vivo* доза и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести патологического состояния и вида млекопитающих, которых лечат, используемых конкретных соединений и

конкретного применения для которого эти соединения используются. Определение эффективных уровней дозировки, т.е. уровней дозировки необходимых для достижения желаемого результата, может быть осуществлено специалистом в данной области техники с применением стандартных способов, например клинические испытания на человеке и исследования *in vitro*.

Дозировка может варьироваться в широком диапазоне в зависимости от желаемого эффекта и терапевтических показаний. В качестве альтернативы, дозировки могут основываться и рассчитываться по площади поверхности пациента, как это понимается специалистами в данной области техники. Хотя точная дозировка будет определена в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев, некоторые обобщения относительно дозирования могут быть сделаны. Суточный режим дозирования для взрослого человека, являющегося пациентом, может быть, например, перорально в дозе от 0,01 до 3000 мг каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Дозировка может быть единичной дозой или сериями двух или более назначенных курсов одного или более дней, как это необходимо субъекту. В некоторых вариантах реализации соединения будут вводиться в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет.

В случаях, когда дозы соединений для человека были установлены в отношении по меньшей мере некоторых состояний, могут быть применены эти же самые дозировки или дозировки, которые составляют примерно от 0,1 до 500%, более предпочтительно примерно от 25 до 250% от установленной дозы для человека. Там, где не установлена никакая доза для человека, как будет в случае заново открытых фармацевтических композиций, подходящая для человека доза может быть определена исходя из значений ED₅₀ или ID₅₀ или других соответствующих значений, полученных в результате исследований *in vitro* или *in vivo*, согласно определению посредством токсикологических исследований и исследований эффективности на животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозировки могут быть рассчитаны на свободное основание. Как будет понятно специалистам в данной области техники, в некоторых ситуациях может быть необходимо введение соединений, раскрытых в настоящем документе в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеизложенный предпочтительный диапазон дозировки, для того чтобы эффективно и активно лечить особенно агрессивные заболевания или инфекции.

Количество дозы и интервал доз могут быть установлены индивидуально, чтобы обеспечить уровни активного фрагмента в плазме, которые являются достаточными для поддержания эффектов модулирования или минимальной эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет различной для каждого соединения, но может быть оценено из данных *in vitro*. Дозировки, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и способа введения. Тем не менее, для определения концентраций в плазме могут быть применены анализы посредством ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы дозирования могут также быть определены с применением величины МЭК. Композиции следует вводить с применением схемы, которая обеспечивает поддержание уровней в плазме плазмы выше МЭК на 10-90% в течение времени, предпочтительно на 30-90% и более предпочтительно на 50-90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связана с концентрацией в плазме.

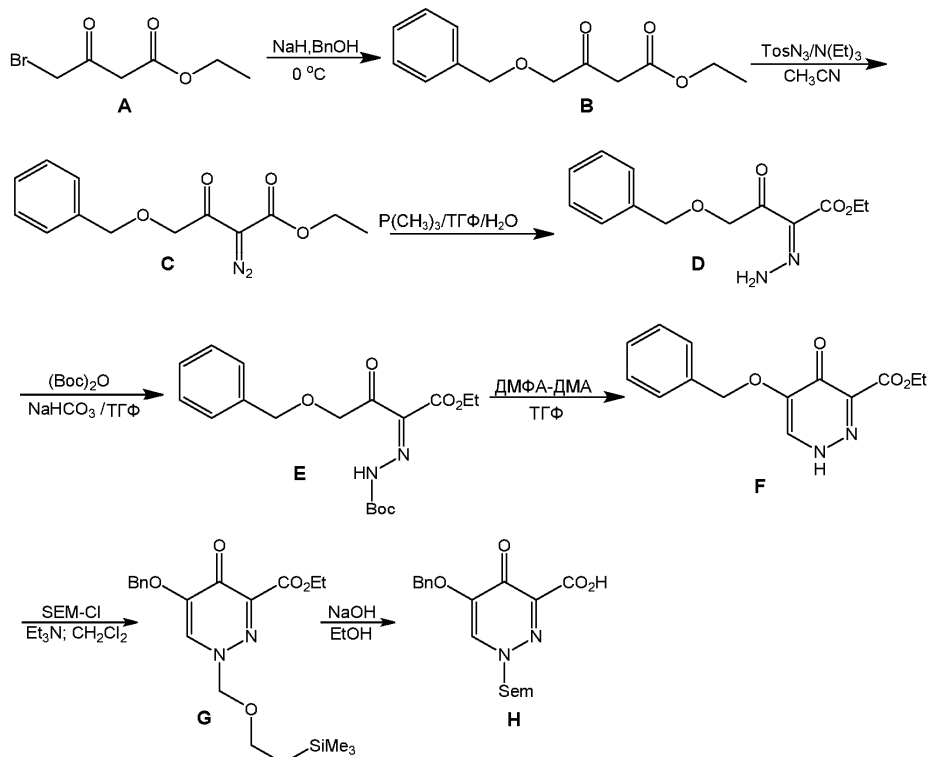
Следует отметить, что лечащий врач должен знать, как и когда закончить, приостановить или отрегулировать введение по причине токсичности или дисфункции органов. И наоборот, лечащий врач должен также знать, как отрегулировать лечение до более высоких уровней, если клиническая реакция не была адекватной (исключая токсичность). Величина введенной дозы для регуляции определенного расстройства будет различной в зависимости от тяжести состояния подлежащего лечению и от способа введения. Тяжесть состояния может, например, быть оценена частично посредством стандартных прогностических способов оценки. Дополнительно, доза и возможно частота приема дозы будут также различными в соответствии с возрастом, массой тела и реакцией отдельного пациента. Программа, сравниваемая с обсуждаемой выше, может быть применена в ветеринарной медицине.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть оценены на эффективность и токсичность с применением известных способов. Например, токсикологические характеристики конкретного соединения или подмножества соединений, содержащих определенные химические фрагменты, могут быть установлены посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, такой как линия клеток млекопитающих и предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто предсказывают токсичность у животных, таких как млекопитающие или, более конкретно, у людей. В качестве альтернативы, токсичность конкретных соединений на моделях животных, таких как мыши, крысы, кролики или обезьяны, может быть определена с применением известных способов. Эффективность конкретного соединения может быть установлена с применением нескольких общепризнанных способов, таких как способы *in vitro*, животные модели или клинические испытания на людях. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области техники может руководствоваться современным положением в данной области техники, чтобы выбрать подходящую модель, дозу, способ введения и/или режим.

Примеры

Дополнительные варианты реализации раскрыты более подробно в следующих примерах, которые не предназначены для ограничения каким бы то ни было образом объема притязаний изобретения.

Пример 1А. Синтез соединения Н



К перемешиваемому раствору NaH (21,8 г, 912 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли BnOH (32,8 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N₂ при 0°C. После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Порциями добавляли соединение А (63,5 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.). Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (петролейный эфир (ПЭ):EtOAc = 5:1). К полученной смеси приливали раствор 2М HCl до pH ~ 6. Раствор подвергали экстракции посредством EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 30:1 до 5:1) с получением соединения В в виде бесцветного масла (46 г, 88,5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,24 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,31-1,22 (t, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения В (10,0 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли TosN₃ (8,35 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (12,84 г, 127,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры (КТ) и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию контролировали посредством ТСХ (ПЭ:EtOAc = 5:1). После того как наблюдалось полное превращение, растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 30:1 до 5:1) с получением соединения С в виде бесцветного масла (4,5 г, 40,5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29-4,24 (q, 2H), 1,32-1,28 (t, 3H).

К раствору соединения С (4,04 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор P(CH₃)₃/ТГФ (16,9 мл, 16,9 мМ, 1,1 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин (согласно показаниям ТСХ, ПЭ:EtOAc = 2:1) и затем гасили водой (2,8 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 5:1 до 2:1) с получением соединения D в виде твердого вещества желтого цвета (4,0 г, 98,2%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,39-7,24 (m, 5H), 4,66-4,66 (s, 1H), 4,66-4,61 (s, 2H), 4,53-4,53 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения D (20,0 г, 75,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли NaHCO₃ (19,1 г, 227,3 ммоль, 3,0 экв.) и (Boc)₂O (22,84 г, 113,6 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч и контролировали посредством ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1). После того как наблюдалось полное превращение, раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой (80 мл × 2). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 8:1) с получением соединения E в

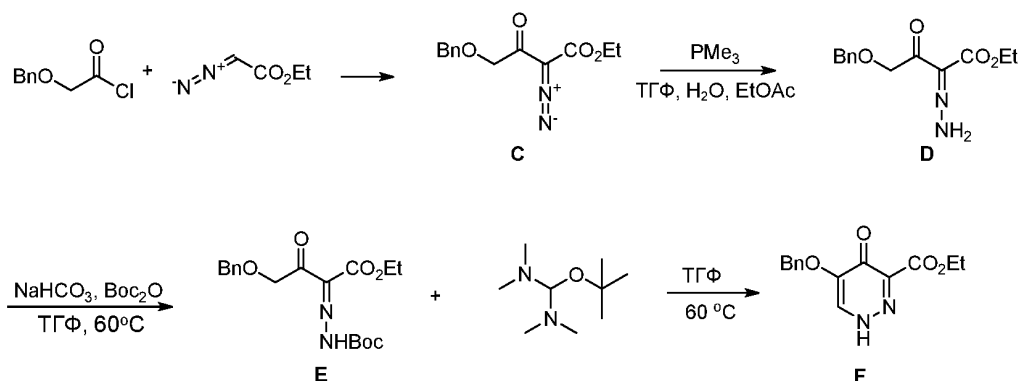
виде твердого вещества белого цвета (15 г, 54,30%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,71-4,27 (q, 2H), 1,70-1,48 (m, 9H), 1,38-1,24 (t, 3H).

К раствору соединения E (4,2 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) при КТ добавляли ДМФА-ДМА (6,15 г, 51,7 ммоль, 4,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После того как наблюдалось полное преобразование по данным ТСХ, реакционную смесь обрабатывали водой (5-6 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении при 40-50°C. Остаток кристаллизовали из EtOAc с получением чистого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,5 г). Маточный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = от 50:1 до 10:1) с получением соединения F в виде твердого вещества (2,4 г, суммарно 75,95%). ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 275,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (расч. = 274,1). Время удерживания = 1,097 мин.

К раствору соединения F (2,74 г, 10 ммоль) и ТЭА (3,03 г, 30 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 2,86 г, 20 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем раствор медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили, промывали 1М водным раствором HCl (30 мл \times 3), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл \times 2) и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного масла (3,8 г), которое затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения G в виде бесцветного масла (3,0 г, 74%).

К перемешиваемому раствору соединения G (2,02 г, 5,0 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C, по каплям добавляли водный раствор NaOH (1М, 5 мл). После добавления полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. MeOH удаляли при пониженном давлении. Полученный водный раствор нейтрализовали при помощи 1М HCl до pH ~ 2,0. Твердое вещество белого цвета выпадало в осадок, который затем фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением соединения H (1,5 г, 83%) с высокой степенью чистоты. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,88 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 5H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,63 (t, J = 8 Гц, 2H), 0,87 (t, J = 8 Гц, 2H), 0,02 (s, 9H).

Пример 1В. Синтез соединения F



В колбу с тефлоновой мешалкой вместимостью 100 мл вносили этилдиазоацетат (7,81 г; 2,00 экв.). Присоединяли воздуховод для удаления газообразных побочных продуктов. Реакционную смесь перемешивали и охлаждали на ледяной бане во время добавления бензилоксиацетилхлорида (5,80 г; 1,00 экв.), чтобы поддерживать внутреннюю температуру около комнатной температуры. Используя периодическое охлаждение, реакционную смесь выдерживали при 20-25°C в течение 70 мин и затем перемешивали при КТ в течение ночи. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (25% EtOAc/гексан; R_F EDA ~ 0,6; R_F продукта ~ 0,5), реакцию завершали через 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (45 мл), переносили в делительную воронку и промывали последовательно насыщенным водным раствором карбоната калия (15 мл) и солевым раствором (15 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и переносили в колбу вместимостью 250 мл. Соединение C использовали без дополнительной очистки.

Колбу, содержащую соединение C, продували аргоном. Добавляли PMe_3 (30 мл; 1,0 экв.; 1,0М в ТГФ). Поддерживали внутреннюю температуру около КТ, используя ледяную баню во время добавления PMe_3 . Реакцию контролировали посредством ТСХ (25% EtOAc/гексан; R_F исходного вещества ~ 0,5; R_F продукта ~ 0,1), было определено, что реакция завершилась через 5 мин. Раствор переносили в делительную воронку, промывали водой (2 \times 15 мл) и солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением соединения D (9,63 г) в виде масла оранжевого цвета.

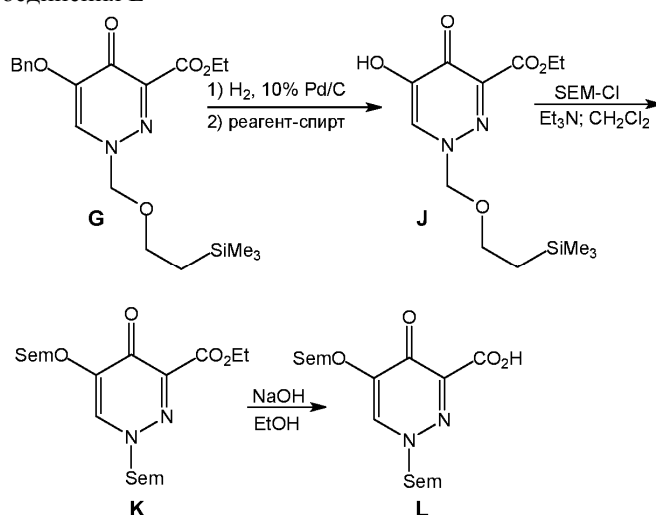
Соединение D растворяли в ТГФ (75 мл). Добавляли NaHCO_3 (7,51 г; 3,00 экв.) и Boc_2O (7,07 г; 1,09 экв.). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 60°C.

Реакцию считали завершённой посредством ТСХ через 30 мин (50% EtOAc/гексан; R_F исходного вещества ~ 0,4, R_F продукта ~ 0,9). Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через крупнопо-

ристый стеклянный фильтр и промывали EtOAc (40 мл). Фильтрат промывали смесью солевой раствор:вода в отношении 1:1 (50 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета, которое подвергали суспендированию с гексаном (75 мл) и фильтровали через среднепористый стеклянный фильтр. Твердый остаток подвергали суспендированию с дополнительной порцией гексана (40 мл) и фильтровали досуха (сушили при 80°C) с получением соединения E (6,60 г, с выходом 60,8% после 3 стадий) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Раствор соединения E (5,90 г; 1,0 экв.) в безводном ТГФ (18 мл) помещали в капельную воронку и добавляли в течение 5 мин при 60°C, механически перемешивали раствор трет-бутокси-бис(диметиламино)метана (3 экв.) в безводном ТГФ (80 мл). Через 10 мин реакцию контролировали посредством ТСХ (25% EtOAc/гексан; R_F исходного вещества ~ 0,5; R_F продукта ~ на стартовой линии) и считали завершенной в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ на ледяной бане. Порции 4М HCl/диоксан (каждая порция по 5 мл) добавляли до тех пор, пока образцы, подвергаемые контакту с увлажненной индикаторной бумагой, не были отмечены как сильно кислые. Во время добавления температуру смеси поддерживали около КТ с помощью ледяной бани. Полученную густую суспензию разбавляли ТГФ (35 мл), собирали посредством вакуумной фильтрации (крупнопористый стеклянный фильтр) и промывали смесью ацетон:вода в отношении 1:1 (2 × 17 мл). Осадок на фильтре перемешивали с ацетоном (16 мл) и фильтровали 4 раза с получением соединения F (3,8 г, 85,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 2. Синтез соединения L



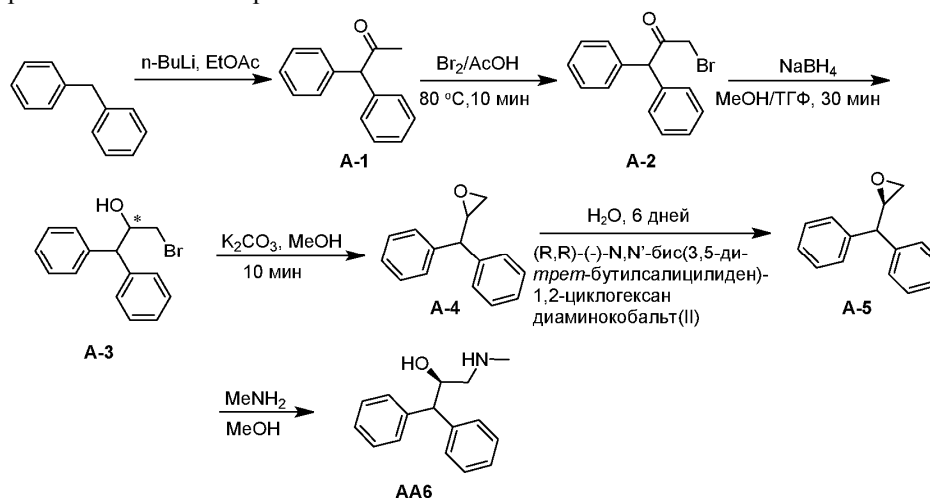
К раствору соединения G (9,0 г, 22,2 ммоль) в реагенте-спирте (110 мл) добавляли 10% Pd на угле (700 мг; 3 мол.%). Реакционную колбу продували водородом под вакуумом и суспензию интенсивно перемешивали при КТ в атмосфере водорода (давление баллона) в течение 2 ч (анализ посредством ЖХ-МС показал полное превращение). Полученную смесь фильтровали через целит с последующим промыванием с использованием 10% MeOH/CH₂Cl₂ (50 мл). Фильтрат концентрировали с получением соединения J в виде кристаллического твердого вещества желтовато-коричневого цвета (6,9 г), которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору соединения J (6,9 г, 22 ммоль) и триэтиламина (9,2 мл г, 22 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0°C, по каплям добавляли 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 5,27 мл, 29,8 ммоль). После добавления ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Анализ посредством ТСХ показал, что соединение J еще оставалось. Дополнительно добавляли 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 2 мл, 11,2 ммоль). Через 2 ч анализ посредством ТСХ показал, что реакция завершена. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл) и 2М водным раствором HCl (20 мл, конечный pH ~7) и разделяли слои. Водный слой подвергали экстракции посредством ДХМ (80 мл) и объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали с получением масла оранжевого цвета, которое очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; 45-75% EtOAc/гексан) с получением соединения K в виде бесцветного масла (7,95 г, 81%), которое затвердевает при выдерживании.

К перемешиваемому раствору соединения K (7,95 г, 17,9 ммоль) в реагенте-спирте (120 мл) при КТ добавляли водный раствор NaOH (2М, 54 мл, 108 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч (анализ ЖХ-МС показал полное превращение) и затем концентрировали до приблизительно половины объема при пониженном давлении (45°C). Смесь охлаждали при 0°C и подкисляли 2М HCl до pH~2-3 (индикаторная бумага). Во время подкисления выпадал маслянистый твердый осадок белого цвета, который подвергали экстракции посредством ДХМ (150 мл). Слои разделяли и водный слой подвергали экс-

тракции ДХМ (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения L (6,8 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: m/z = 415 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,8 (dd, J = 8,8, 8,8 Гц, 2H), 3,68 (dd, J = 8,4, 8,4 Гц, 2H), 0,965 (dd, J = 16,8, 6,8 Гц, 4H), 0,01 (s, 18H).

Пример 3. Синтез аминспирта АА6



К раствору дифенилметана (250 г, 1,49 моль) в ТГФ (1,5 л) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли n-BuLi (549 мл, 1,49 ммоль, 2,5М). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. По каплям добавляли AcOEt (196 г, 2,23 моль) и затем смесь выдерживали при перемешивании при 60°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 200 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения А-1 в виде твердого вещества белого цвета (100 г, выход: 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,25 (m, 10 H), 5,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3 H).

К раствору соединения А-1 (50 г, 237 ммоль) в AcOH (250 мл) при 60°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли Br₂ (38,0 г, 237 ммоль). После добавления (30 мин) полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем раствор охлаждали до КТ и затем выливали в воду со льдом (250 мл). Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃. Смесь подвергали экстракции посредством ДХМ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли ПЭ (200 мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 20 мин и затем фильтровали. Осадок промывали ПЭ и сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения А-2 в виде твердого вещества белого цвета (52 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору соединения А-2 (52,0 г, 179 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH₄ (27,2 г, 719 ммоль). После добавления реакцию смесь выдерживали при перемешивании в течение 2 ч при КТ. Реакцию гасили водой и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 200 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения А-3 в виде твердого вещества белого цвета (30 г, выход: 57,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41-7,21 (m, 10H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,16-4,13 (d, J=12, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H).

К перемешиваемому раствору соединения А-3 (30,0 г, 103 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли K₂CO₃ (42,7 г, 309 ммоль) при КТ. Реакцию контролировали посредством ТСХ (ПЭ:EtOAc = 10:1). Через 10 мин полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=50:1), с получением соединения А-4 в виде бесцветного масла (15 г, выход: 71,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,38-7,28 (m, 10 H), 3,90-3,88 (d, J=8, 1H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 2,91-2,89 (t, J=4, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H).

Соединение А-5 получали в соответствии с методикой, описанной в работе Gopishetty et al., *Tetrahedron: Asymmetry* (2011) 22(10): 1081-1086, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки с ограниченной целью раскрытия получения соединения А-5.

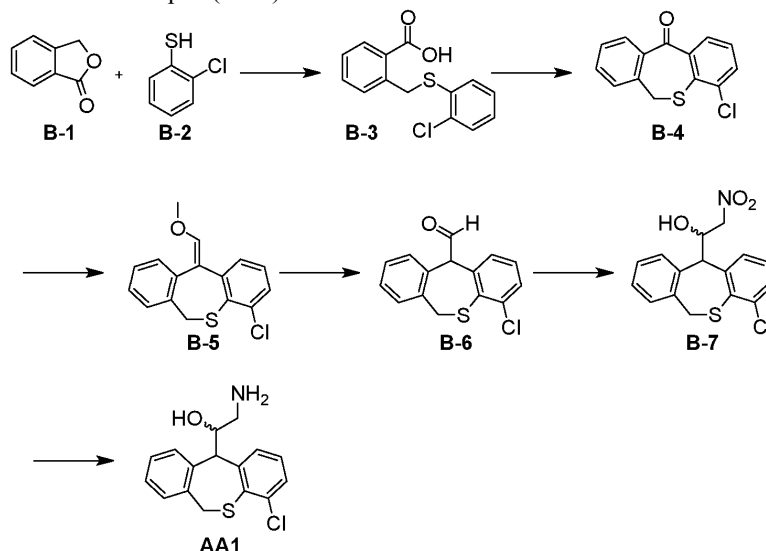
В пробирке с завинчивающейся крышкой к раствору соединения А-5 (800 мг, 3,8 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли одну порцию MeNH₂/MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения АА6 в виде твердого вещества желтоватого цвета (850 мг), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z = 241,8

$[M+H]^+$. Необязательно, соединение А-5 может быть заменено на соединение А-4 с получением аминспирта АА6 в виде рацемической смеси.

1-(3-Циклопропоксифенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 3, с использованием 1-бензил-3-циклопропоксибензола.

1-(Метиламино)-3,4-дифенилбутан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 3, начиная со стадии 2, с использованием 3,4-дифенилбутан-2-она.

Пример 4. Синтез аминспирта (АА1)



К раствору соединения В-2 (25 г, 0,17 моль) и K_2CO_3 (97,3 г, 0,7 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли соединение В-1 (19 г, 0,14 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при $150^\circ C$. Раствор выливали в воду со льдом (2 л). Суспензию подвергали экстракции посредством $EtOAc$ (3×500 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения В-3 (45 г), которое использовали непосредственно на следующей. 1H ЯМР (400 МГц, d-ДМСО): δ 13,08 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,61 (s, 2H).

Раствор соединения В-3 (45 г, 0,16 моль) в полифосфорной кислоте (PPA, 400 мл) перемешивали при $150^\circ C$ в течение 3 ч. Затем полученную смесь медленно выливали в 2 л воды со льдом, и выпадало твердое вещество белого цвета. Суспензию оставляли отстаиваться в течение 1 ч и затем фильтровали. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением соединения В-4 (18 г, 48%). Фильтрат подвергали экстракции посредством $EtOAc$. Органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством перекристаллизации (в $EtOAc$) с получением дополнительно соединения В-4 (2,0 г), которое объединяли с первой порцией вещества. 1H ЯМР (400 МГц, d-ДМСО): δ 8,03 (dd, $J = 8$ Гц, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 4,30 (s, 2H).

К смеси (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (43 г, 127 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляли $n-BuLi$ (2,5 М, 51 мл, 127 ммоль) при $0^\circ C$. Добавляли раствор соединения В-4 (6,6 г, 25,38 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при $0^\circ C$. Смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Раствор подвергали экстракции посредством $EtOAc$ (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Mg_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения В-5 в виде бесцветного масла (6,0 г, смесь E/Z изомеров, 82%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,30-7,28 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 5H), 6,90 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,50 (ушир. s, 2H), 3,66 (s, 3H).

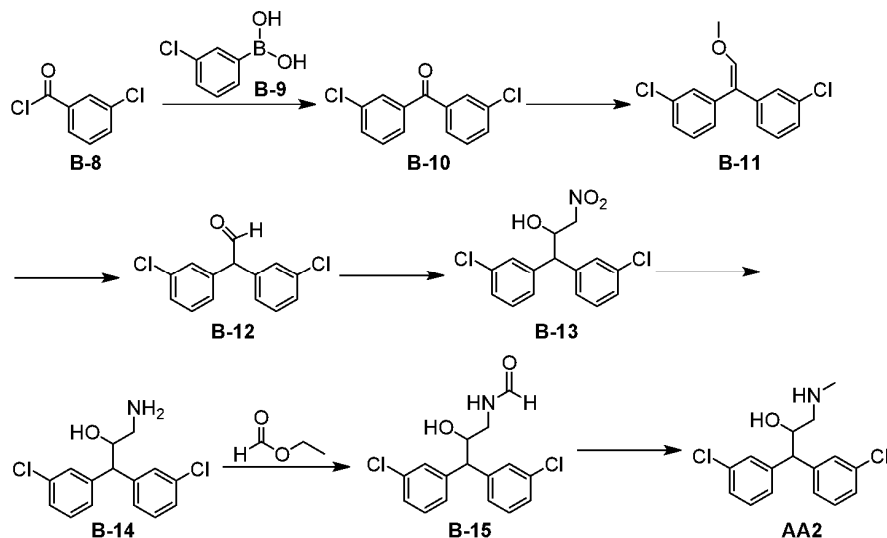
К раствору соединения В-5 (7 г, 24,3 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли $HClO_4$ (70% водный, 5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при $90^\circ C$. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (150 мл) и подвергали экстракции посредством $EtOAc$ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения В-6 (7,5 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,87 (s, 1H), 7,36-7,18 (m, 8H), 4,59 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 16$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J = 16$ Гц, 1H).

Смесь соединения В-6 (7,5 г, 27 ммоль) и карбоната калия (37,94 г, 273 ммоль) в нитрометане (30 мл) перемешивали в течение 3 ч при $25^\circ C$. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли $EtOAc$ (200 мл) и воду (100 мл). Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петр. эфир: $EtOAc=10:1$) с получением соединения В-7 в виде бесцветного масла (смесь

диастереоизомеров, 4 г, 44%).

К раствору соединения В-7 (4,1 г, 12,2 ммоль) в НОАс (30 мл) добавляли порошок цинка (31,7 г, 489 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 13 ч при 25°C. Полученную смесь фильтровали через слой целита с получением прозрачного раствора, который выливают в воду со льдом (100 мл). Смесь подщелачивали посредством K_2CO_3 до pH~10 и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением аминспирта AA1 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (3 г, 81%). ЖХ-МС: $m/z = 306 [M+H]^+$.

Пример 5. Синтез аминспирта (AA2)



К раствору соединения В-9 (45,3 г, 0,29 моль), Pd (ОАс)₂ (3,2 г, 14,3 ммоль) и Na_2CO_3 (48 г, 0,46 моль) в ПЭГ:Н₂O (600 мл, об./об. = 1:1) порциями добавляли соединение В-8 (50,7 г, 0,29 моль) при 0°C в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч и затем подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= от 100:1 до 20:1) с получением соединения В-10 в виде твердого вещества белого цвета (20 г, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H).

К смеси $PPh_3^+CH_2OCH_2Cl^-$ (68 г, 0,2 моль) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5M, 80 мл, 0,2 моль) при 0°C в течение 30 мин. Раствор соединения В-10 (20,0 г, 0,08 моль) в ТГФ (100 мл) добавляли к раствору $PPh_3^+CH_2OCH_2Cl^-$ при той же температуре. Полученную смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Mg_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением соединения В-11 в виде бесцветного масла (18 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).

К раствору соединения В-11 (18,0 г, 64,5 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли HSO_4 (70% водн.; 30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 90°C, охлаждали до КТ и затем медленно выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (300 мл; конечный pH ~7). Смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Mg_2SO_4 и концентрировали. Растворитель удаляли с получением соединения В-12 (15 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь соединения В-12 (15,0 г, 56,8 ммоль) и карбоната калия (25,3 г, 184 ммоль) в нитрометане (60 мл) перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1) с получением соединения В-13 в виде бесцветного масла (12 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 6H), 7,19 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,39 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,96 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,77 (d, J=4,6 Гц, 1H).

Смесь соединения В-13 (4,0 г, 12,3 ммоль) и никеля Ренея (200 мг) в MeOH (40 мл) интенсивно перемешивали при КТ в атмосфере водорода (примерно 310 кПа (45 psi)) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением соединения В-14 в виде масла желтого цвета (3,0 г, 83%). ЖХ-МС: $m/z = 296 [M+H]^+$.

Раствор соединения В-14 (2,96 г, 10 ммоль) в этилформиате (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали с получением соединения В-15 в виде масла желтого цвета (3 г, 93%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $m/z = 324 [M+H]^+$.

К раствору соединения В-15 (3,2 г, 1,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N_2 при $0^\circ C$ по каплям добавляли раствор BH_3 (1М раствор в ТГФ, 5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре, нагревали до КТ и затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После полного превращения (по данным ТСХ) смесь охлаждали на водяной бане со льдом и гасили посредством добавления $MeOH$ (5 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в $EtOAc$, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором и сушили. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением аминоспирта АА2 (2 г, 64%). ЖХ-МС: $m/z = 310 [M+H]^+$.

3-(Метиламино)-1-фенил-1-(*m*-толил)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 5, начиная со стадии 2, с использованием фенил(*m*-толил)метанона.

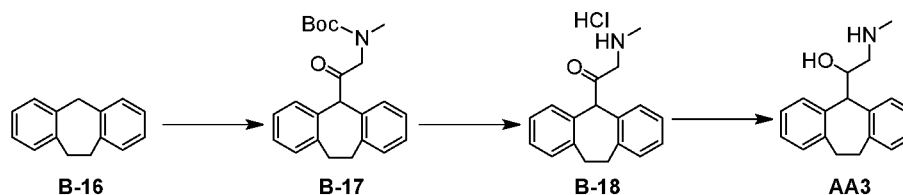
3-(Этиламино)-1-фенил-1-(*m*-толил)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 5, начиная со стадии 2, с использованием уксусного ангидрида и алюмогидрида лития (ЛАН).

3-(Изопропиламино)-1-фенил-1-(*m*-толил)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 5, начиная со стадии 2, с использованием ацетона и $NaBH_4$.

1,1-бис(4-Фторфенил)-3-(метиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 5, начиная со стадии 2, с использованием бис(4-фторфенил)метанона.

1,1-бис(3-Хлорфенил)-3-(изопропиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 5, начиная со стадии 2, с использованием ацетона и боргидрида натрия.

Пример 6. Способ 1. Синтез аминоспирта (АА3)



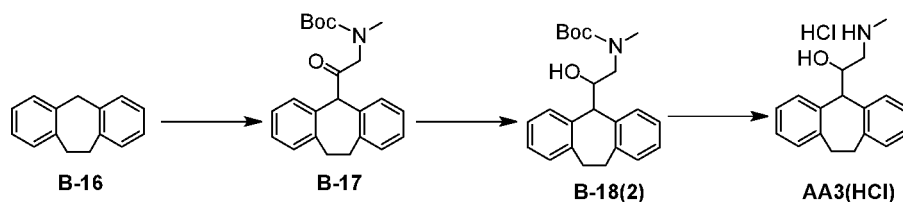
Гидрохлорид метилового эфира глицина (50,0 г, 0,398 моль, 1 экв.) добавляли в колбу вместимостью 1 л, содержащую воду (300 мл) и ТГФ (200 мл). Порциями добавляли бикарбонат натрия (37,8 г, 0,438 моль), с последующим добавлением ди-трет-бутил дикарбоната (83,4 г, 0,382 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч и затем отделенную органическую фазу концентрировали. Смесь повторно растворяли в $EtOAc$, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением маслянистого продукта (72 г, 95%). Маслянистый продукт растворяли в ДМФА (500 мл) и охлаждали до $0^\circ C$. К смеси порциями добавляли NaN (60%, 18,3 г, 0,457 моль). Затем смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли MeI (81,1 г, 0,571 моль) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру реакции ниже $20^\circ C$. Смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Смесь выливали в воду со льдом (1,5 л), подвергали экстракции посредством МТБЕ (300 мл \times 2). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc 7:1) получали метиловый эфир N-Вос-N-метилглицина (21 г, 27%).

Раствор соединения В-16 (10,0 г, 51,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до $-10^\circ C$ и затем по каплям добавляли $n-BuLi$ (1,8М в гексане, 30 мл). Полученную смесь по каплям переносили к раствору метилового эфира N-Вос-N-метилглицина (5,75 г, 28,3 ммоль) в ТГФ (20 мл), все время поддерживая температуру ниже $20^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли насыщенный раствор NH_4Cl . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА 10:1) получали соединение В-17 (5 г, 66%) в виде масла желтого цвета.

Сухой газообразный хлористый водород барботировали в раствор соединения В-17 (5,0 г, 13,7 ммоль) в этилацетате (50 мл). Полученную смесь концентрировали с получением соединения В-18 (3,3 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

К смеси соединения В-18 (4,3 г, 14,2 ммоль) в $MeOH$ (45 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (1,6 г, 42,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и подвергали смесь экстракции посредством $EtOAc$ (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением аминоспирта АА3 (1,9 г, 50,7%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400М Гц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,11-7,27 (m, 8H), 4,43(m, 1H), 3,84(m, 1H), 4,50(m, 2H), 4,29(m, 2H), 2,48(m, 2H), 2,34(s, 3H).

Пример 6. Способ 2. Синтез аминоспирта (АА3(HCl))



Соединение B-16 (20 г; 103 ммоль; 2 экв.) растворяли в безводном ТГФ (300 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь охлаждали при 0°C и по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 103 ммоль; 2 экв.). Смесь приобретала красный цвет, и ее перемешивали еще 30 мин при 0°C. По каплям добавляли N-Воссаркозин (1 экв.; 51,5 ммоль; 10,4 г), растворенный в безводном ТГФ (30 мл). Через 20 мин реакцию гасили с использованием насыщенного раствора NH₄Cl и проводили экстракцию в EtOAc (2×). Органическую фазу очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 100:0 до 85:15, Cy:EtOAc) с получением соединения B-17 (16 г).

К раствору соединения B-17 (16 г; 44,8 ммоль), растворенного в MeOH (200 мл), порциями добавляли NaBH₄ (4 экв.; 6,6 г) в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным раствором NH₄Cl и EtOAc. Органический растворитель сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения B-18(2) (16 г).

Соединение B-18(2) (16 г) растворяли в 4М HCl (160 мл) в диоксане. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, и образовывались обильные осадки. Смесь разбавляли Et₂O (200 мл) и затем фильтровали с получением соединения AA3(HCl) (12 г) в виде порошка белого цвета.

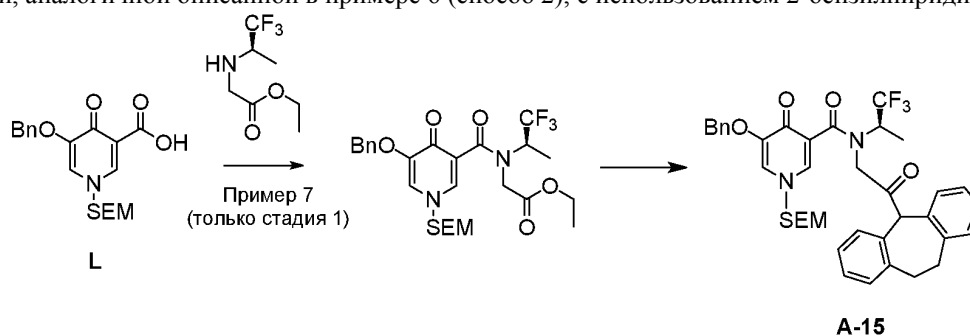
2-(Бензиламино)-1-(10,11-дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)этанола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием метил[бензил(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетата.

1-(10,11-Дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)-2-(этиламино)этанола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием метил[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]ацетата.

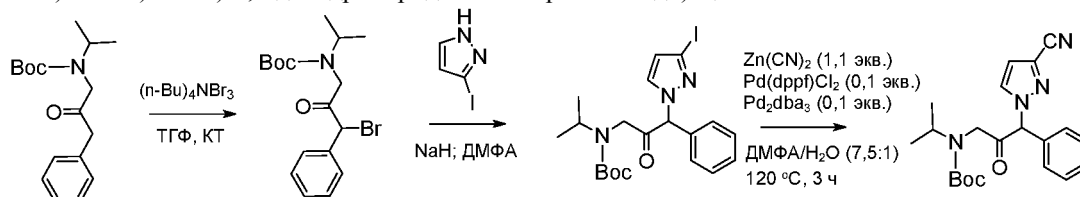
1-(10,11-Дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)-2-(изопропиламино)этанола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием метил-2-[[трет-бутоксикарбонил](пропан-2-ил)амино]ацетата.

1-(1,9-Дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)-2-(изопропиламино)этанола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием метил-2-[[трет-бутоксикарбонил](пропан-2-ил)амино]ацетата.

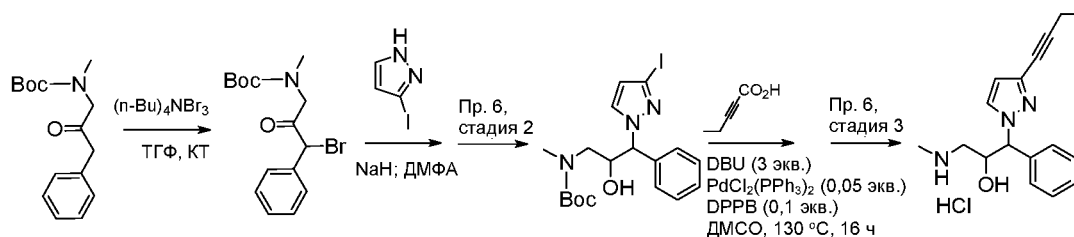
3-(Метиламино)-1-фенил-1-(пиридин-2-ил)пропан-2-ола дигидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием 2-бензилпиридина.



Соединение A-15 получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), с использованием (R)-этил-2-(5-(бензилокси)-4-оксо-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4-дигидропиридазин-3-карбоксамидо)ацетата

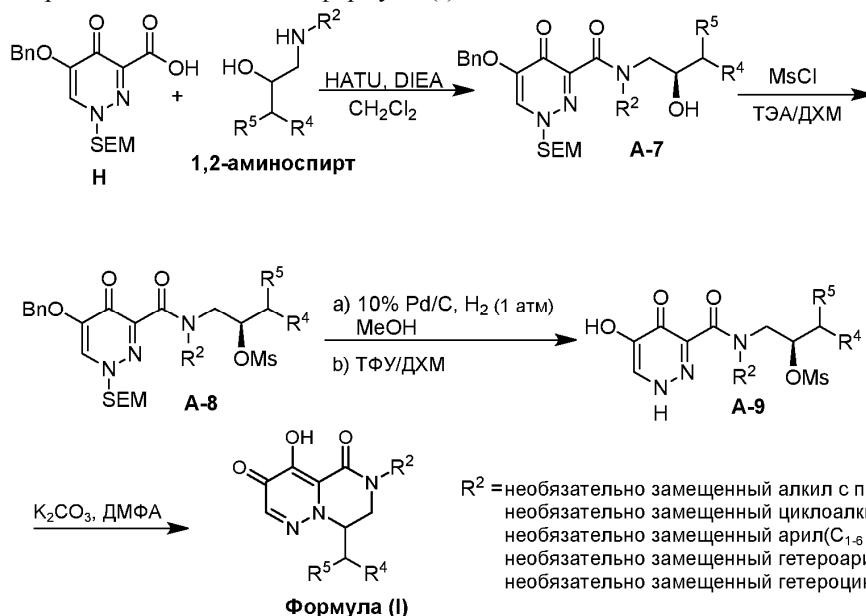


1-(2-Гидрокси-3-(изопропиламино)-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), начиная со стадии 2, с использованием трет-бутил-(3-(3-циано-1Н-пиразол-1-ил)-2-оксо-3-фенилпропил)(изопропил)карбамата.



1-(3-(Бут-1-ин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 6 (способ 2), начиная со стадии 2, с использованием трет-бутил-(2-гидрокси-3-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)-3-фенилпропил)(метил)карбамата, с последующим образованием ацетиленовой связи перед стадией 3.

Пример 7. Синтез соединения формулы (I). Способ 1



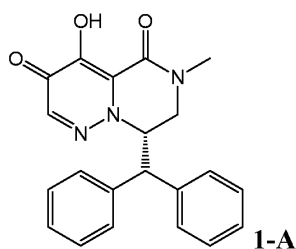
Смесь соединения H (1,00 г, 2,67 ммоль), HATU (1,21 г, 3,20 ммоль) и DIEA (516 мг, 4,00 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли 1,2-аминоспирт (например, соединение А-6, 584 мг, 2,42 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили посредством 1М раствора HCl. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали с получением соединения А-7 (1,0 г, 60%) в виде масла. ИЭР-МС: m/z = 600,1 [M+H]⁺.

К раствору соединения А-7 (400 мг, 0,66 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (198 мг, 1,98 ммоль) и MsCl (752 мг, 6,6 ммоль) при 0°C. Через 30 мин анализ ЖХ-МС показал полное превращение в А-8. Полученную смесь промывали 1М раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали с получением соединения А-9 (400 мг, 90%) в виде масла. ИЭР-МС: m/z = 678,1 [M+H]⁺.

К раствору соединения А-9 (400 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч в атмосфере H₂ (баллон с H₂). После полного превращения (по данным ЖХ-МС) смесь фильтровали через слой целита и промывали посредством 10% MeOH/CH₂Cl₂. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (300 мг, 86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z = 588,2 [M+H]⁺.

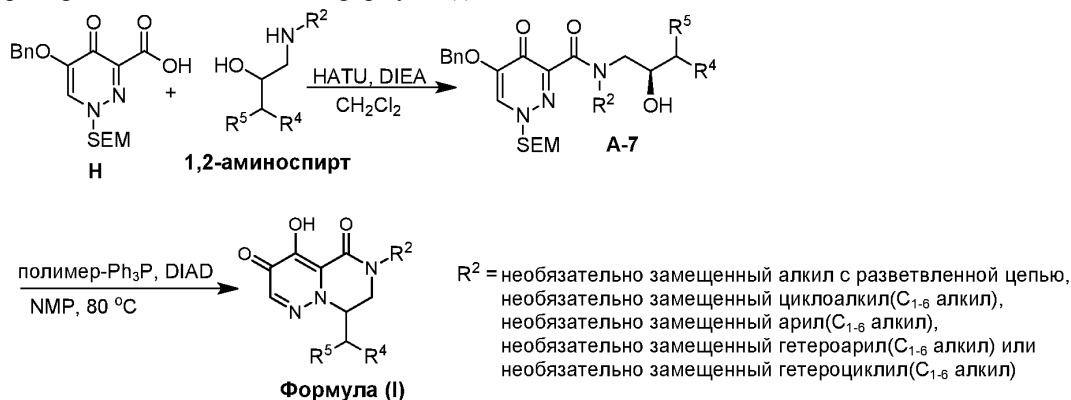
К раствору неочищенного продукта (300 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0°C и затем перемешивали при 0°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения А-9 в виде твердого вещества коричневого цвета (200 мг, 85%). ИЭР-МС: m/z = 458,2 [M+H]⁺.

К раствору соединения А-9 (200 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (182 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока реакция не была завершена по данным ЖХ-МС (приблизительно 1 ч). Реакционный раствор фильтровали и непосредственно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/ACN) с получением соединения формулы (I). Дополнительная очистка посредством хиральной колоночной хроматографии при необходимости (либо нормально-фазной, с применением Chiralpak AS-H 5 мкм с хиральным сорбентом, либо в условиях СФХ, с применением ChiralTech OD-H 3-5 мкм с хиральным сорбентом), обеспечивает разделение и выделение энантимерно чистых стереоизомеров соединения формулы (IA)



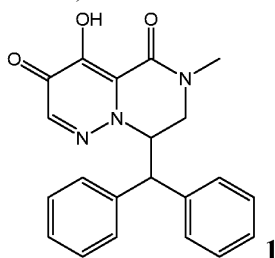
Соединение 1-A получали в соответствии с методикой как для соединения формулы (IA), с применением соединения AA6 и соединения H. Соединение 1-A получали в виде твердого вещества белого цвета (50 мг, 32%). ИЭР-МС: $m/z = 362 [M+H]^+$.

Пример 8. Синтез соединения формулы (I). Способ 2



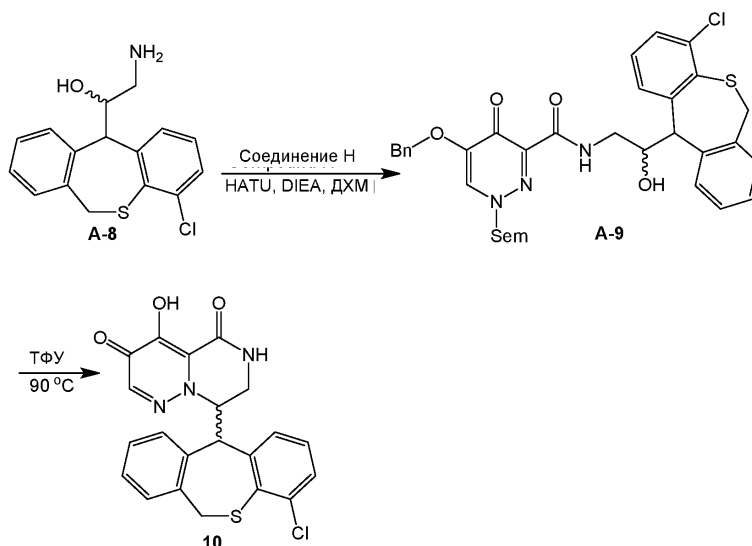
Соединение A-7 получали в соответствии с методикой, которая описана в настоящем документе в примере 7.

В круглодонную колбу вносили соединение A-7, трифенилфосфин на полимерной подложке (2,75 эквив., 100-200 меш, 3,2 ммоль/г загрузки) и безводный N-метил-2-пирролидион (NMP, 6,5 мл). Колбу помещали на масляную баню при 85°C и с помощью шприца добавляли приблизительно 4 равные порции диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 2,5 экв.) с 30-минутными интервалами. Реакцию контролировали посредством ЖХ-МС. Реакционную смесь нагревали в общей сложности в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1% MeOH/EtOAc (5 мл) и фильтровали через слой целита. Полученную смолу промывали 1% MeOH/EtOAc (30 мл). Фильтрат встряхивали с равными объемами 2% NH_4Cl (водн.) в делительной воронке. Фазу в EtOAc собирали, а водную фазу дополнительно подвергали экстракции посредством EtOAc (3 \times 20 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с получением соединения формулы (I) после концентрации и лиофилизации (условия ВЭЖХ: фаза А: H_2O ; фаза В: ацетонитрил; колонка Phenomenex HydroRP C18 250 \times 30 см; детектирование при 254 нм; скорость потока 24 мл/мин; градиент: старт с 5% В и увеличение с 5 до 75% в течение 20 мин, затем с 75 до 95% в течение 2 мин, затем удерживая при 95% В в течение 5 мин; время удерживания = ~21 мин)



Соединение 1 получали в соответствии с методикой для соединения формулы (I) - способ 2 примера 8 с использованием 4-гидрокси-N-(2-(4-фенилфенил)этил)-N-метил-5-оксо-2,5-дигидропирридазин-3-карбоксамида (222 мг, 0,59 ммоль) и Ph_3P на полимерной подложке (505 мг). Соединение 1 получали в виде порошка светло-коричневого цвета (14 мг, 6,6%). МС $m/z = 362 [M+H]^+$, 360 $[M-H]^-$.

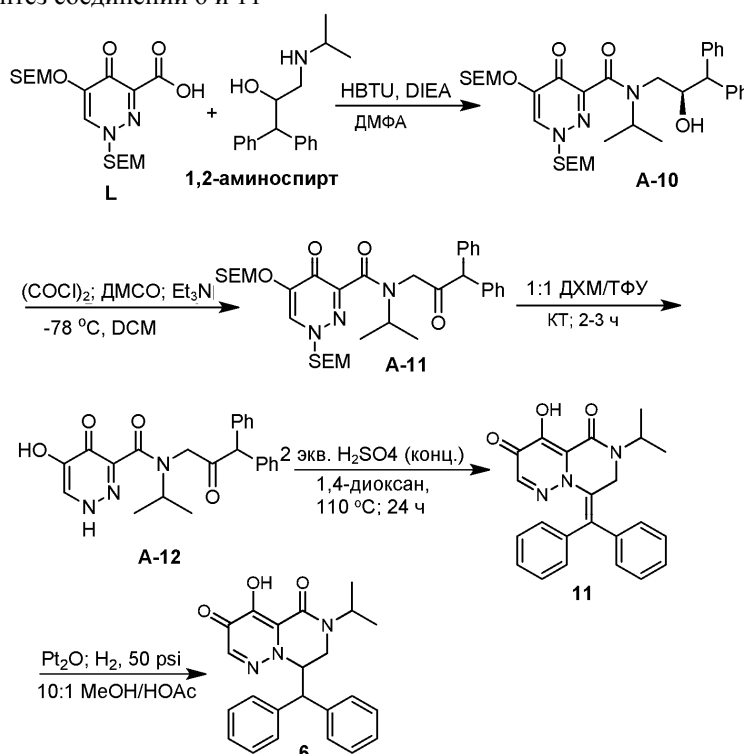
Пример 9. Синтез соединения 10



Смесь соединения H (2,03 г, 5,4 ммоль), HATU (2,24 г, 5,8 ммоль) и ТЭА (0,73 г, 7,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Соединение AA1 (1,5 г, 4,9 ммоль) добавляли к смеси в виде одной порции. Через 1 ч смесь промывали 1М раствором HCl (10 мл × 3), насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл × 3) и соевым раствором (5 мл × 2). Отделенный органический слой сушили и концентрировали с получением соединения A-9 в виде твердого вещества коричневого цвета (2 г, 62%). ЖХ-МС: m/z = 664 [M+H]⁺.

Раствор соединения A-9 (500 мг, 0,75 ммоль) в ТФУ (5 мл) нагревали до 90°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали продукт посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ (C₁₈, 0,1% муравьиная кислота/ACN) с получением соединения 10 в виде пары частично разделенных изомеров: (R_t = 0,554 мин, m/z = 426, 10 мг; R_t = 0,630 мин, m/z = 426, 10 мг; 6%). ЖХ-МС: m/z = 426 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез соединений 6 и 11



Соединение A-10 получали, как описано в настоящем документе в примере 7, посредством замещения соединения H на соединение L, и замещением HATU в ДХМ на HBTU в ДМФА.

К раствору оксалилхлорида (0,37 мл, 4,26 ммоль) в безводном ДХМ (12 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавляли раствор ДМСО (0,31 мл, 4,26 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. По каплям добавляли раствор соединения A-10 (1,78 г, 2,66 ммоль) в ДХМ (10 мл) в течение ~5 мин, с последующим промыванием ДХМ (2 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 7 мин и затем по каплям добавляли раствор Et₃N (1,11 мл, 8 ммоль) в ДХМ (3 мл). Оран-

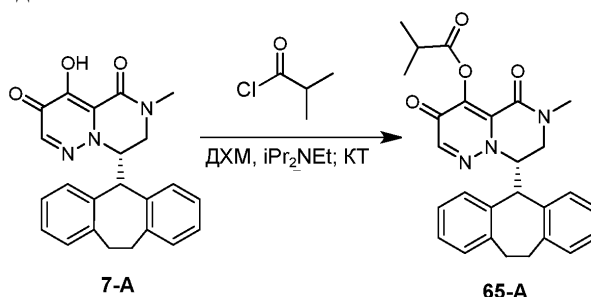
жевый раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем оставляли нагреваться до КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл) и ДХМ (50 мл) и разделяли слои. Водную порцию подвергали экстракции посредством ДХМ (25 мл) и объединенные порции ДХМ промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Посредством хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в ДХМ) получали соединение А-11 (1,63 г, 92%) в виде масла бледно-желтого цвета.

Раствор соединения А-11 (130 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали ТФУ (1 мл) и перемешивали раствор при КТ в течение 2,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХ-МС, и было показано, что обе группы SEM отщепились. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соединения А-12, которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору соединения А-12 в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли серную кислоту (37 мг, 0,38 ммоль). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и по каплям добавляли воду (2 мл) при перемешивании. Смесь фильтровали и получали соединение 11 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (59 мг, 81%). МС: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

К раствору соединения 11 (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (6 мл) и уксусной кислоте (0,6 мл) добавляли одну порцию PtO₂ (20 мг). Полученную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂ при примерно 345 кПа (50 psi) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали, очищали посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ с получением соединения 6 в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 26%). МС: $m/z = 390$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Пример 11. Синтез соединения 65-А



К раствору соединения 7-А (125 мг, 0,32 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,078 мл, 0,45 ммоль), а затем изобутилхлорид (0,042 мл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, разбавляли CH₂Cl₂ (30 мл) и промывали разбавленным раствором NaHCO₃. Слой ДХМ промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла бледно-оранжевого цвета. Добавляли небольшой объем ДХМ (2,5 мл), с последующим добавлением гексана до появления некоторой мутности. Твердое вещество белого цвета кристаллизуется после отстаивания. Фильтрация дает соединение 65-А в виде твердого вещества белого цвета (85%). МС: $m/z = 458$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 58-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 41-А и ацетилхлорида. МС: $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 66-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 6-А и ацетилхлорида. МС: $m/z = 432$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 67-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 4-А. МС: $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

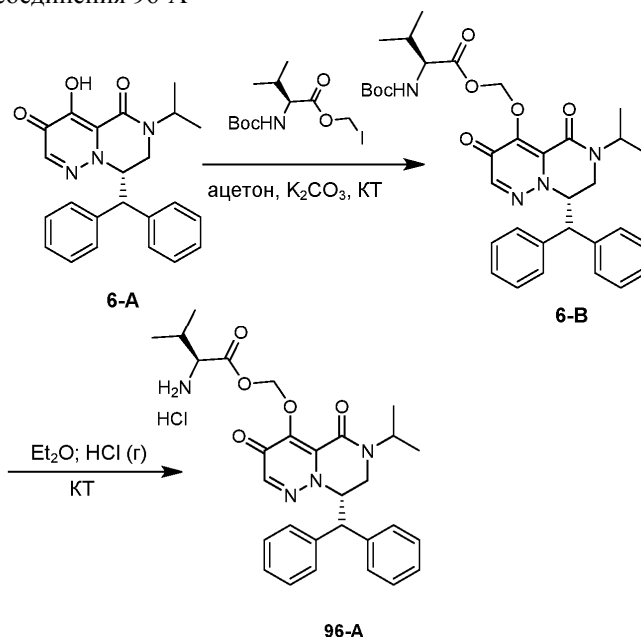
Соединение 69-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 6-А. МС: $m/z = 460$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 70-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 41-А. МС: $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 72-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 21-А. МС: $m/z = 482$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Соединение 114-А получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 51, с последующим хиральным СФХ разделением. МС: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Пример 12. Синтез соединения 96-А



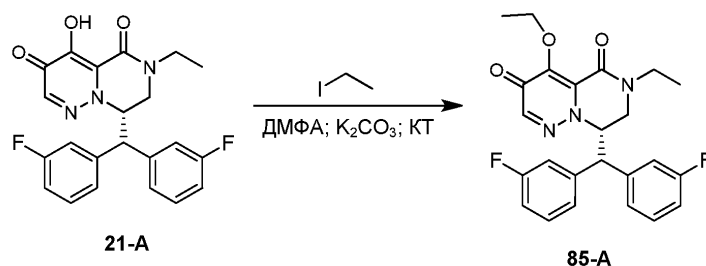
К раствору N-Вос-валина (10 г, 46,08 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли Cs_2CO_3 (14,97 г, 46,06 ммоль) в растворе H_2O (30 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, совместно с толуолом выпаривали досуха, повторно растворяли в ДМФА (100 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли хлоридометан (81,1 г, 460,8 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при КТ в темноте (жестяная фольга) в течение 12 ч. Смесь обрабатывали H_2O (200 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ:ЭА = от 100:1 до 60:1 с получением (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (37%).

К раствору (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (4,53 г, 17 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли NaI (7,67 г, 51 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Раствор разбавляли H_2O (100 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ:ЭА = от 100:1 до 50:1, с получением (S)-йодметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (3 г, 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 6,06-6,05-7,30 (d, $J=2,2$, 1H), 5,86-5,85 (d, $J=2,0$, 1H), 4,97-4,95 (d, $J=4,0$, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01-1,00 (d, $J=3,6$, 3H), 0,94-0,93 (d, $J=3,4$, 3H).

К раствору соединения 6-A (300 мг, 0,77 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли K_2CO_3 (212,85 мг, 1,542 ммоль) и (S)-йодметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат (0,82 г, 2,31 ммоль) при КТ в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили H_2O и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ:ЭА = от 5:1 до 1:1 с получением соединения 6-B (55%) в виде твердого вещества белого цвета. $^+\text{ИЭР-МС}$: m/z 619,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

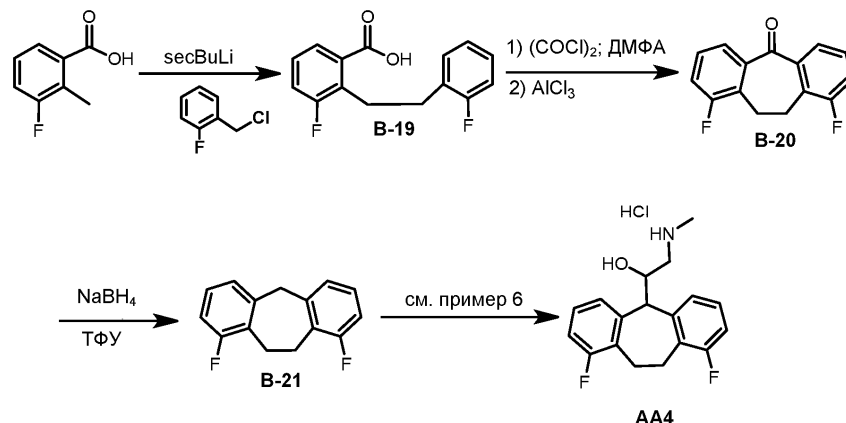
К раствору соединения 6-B (260 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли к HCl/Et₂O (20 мл, 2 н.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и медленно нагревали до КТ. Смесь перемешивали в течение 11 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали Et₂O (20 мл) и фильтровали с получением соединения 96-A (86%) в виде твердого вещества бежевого цвета. МС : m/z = 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13. Синтез соединения 85-А



К раствору соединения 21-А (30 мг, 0,073 моль) в безводном ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (51 мг, 0,37 моль) и этилийодид (57 мг, 0,37 моль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и дихлорметаном (15 мл). Органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование смеси позволило получить соединение 85-А (29 мг) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС: $m/z = 440 [M+H]^+$.

Пример 14. Синтез аминоспирта (AA4)



К раствору 3-фтор-2-метилбензойной кислоты (1 г; 6,49 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) при $-60^\circ C$ добавляли *s*-BuLi в циклогексане (2,5 экв.; 1,4М раствор; 12 мл). Полученную смесь темно-красного цвета перемешивали в течение 1 ч при $-50/-60^\circ C$. К смеси по каплям добавляли охлажденный ($-40^\circ C$) раствор 2-фторбензилхлорида (1,13 г; 1,2 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при $-40^\circ C$. Через 30 мин проверка посредством сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ, UPLC) показала почти полное превращение в желаемое соединение через 1 ч. Реакцию гасили 2М NaOH (7 мл) и концентрировали под вакуумом. Водную фазу промывали циклогексаном (2×). Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу подкисляли 37% HCl. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2×). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения B-19 (1,10 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Оксалилхлорид (1,1 экв.; 0,39 мл) и ДМФА (3 капли) добавляли при КТ к раствору соединения B-19 (1,1 г; 4,19 ммоль; 1 экв.) в безводном ДХМ (35 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ. Через 3 ч смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и добавляли $AlCl_3$ (1,5 экв.; 0,84 г). Через 12 ч анализ посредством ВЭЖХ показал почти полное превращение в желаемое соединение. Через 2 ч добавляли лед и воду. Смесь подвергали экстракции посредством ДХМ (2×). Органическую фазу промывали водой, 1н. водным раствором NaOH и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (0,8 г). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (картридж Biotage KP-Sil 100 г SNAP; градиент: циклогексан:ЭА от 100:0 до 95:5 в 10CV, размер фракции 42 мл) с получением соединения B-20 (0,52 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

К хорошо перемешиваемому раствору ТФУ (76 экв.; 12,46 мл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли раствор соединения B-20 (0,52 г; 2,12 ммоль) в ДХМ (8 мл). Порциями добавляли $NaBH_4$ (12 экв.; 962 мг; добавляли в 4 порции). Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. ВЭЖХ показала полное превращение в соединение B-21. Смесь выливали в воду со льдом, подщелачивали твердым NaOH и подвергали экстракции посредством ДХМ (2×). Органическую фазу промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенное вещество очищали посредством флэш хроматографии (картридж Biotage KP-Sil 50г SNAP; градиент: циклогексан:ЭА от 99:1 до 90:10 в 10CV; размер фракции 9 мл) с получением соединения B-21 в виде твердого вещества белого цвета (0,40 г).

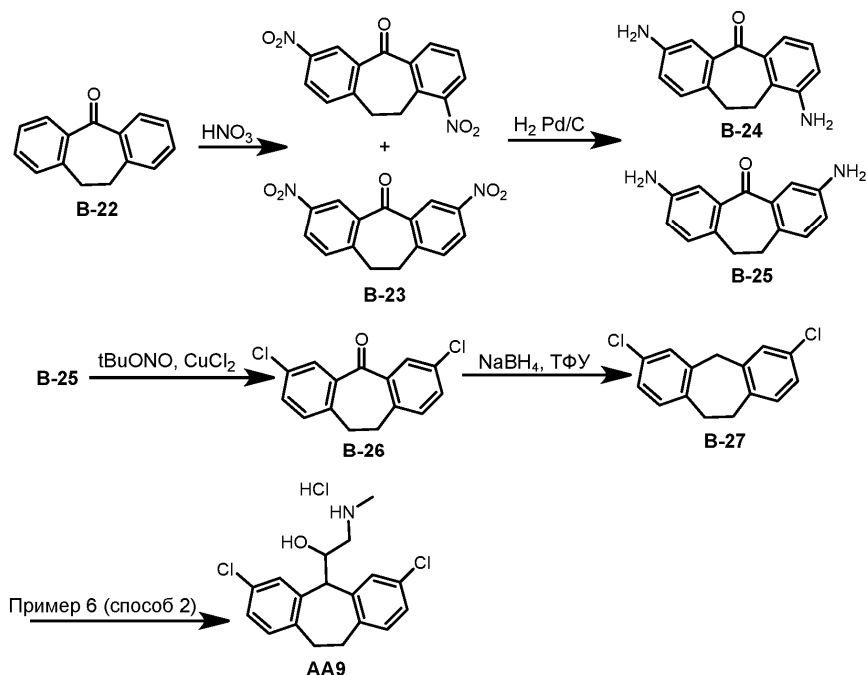
В соответствии с примером 6 (способ 2), соединение B-21 преобразовывали в аминоспирт AA4.

1-(2,8-Дихлор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)-2-(метиламино)этанол гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 14, с использованием 4-хлор-2-метилбензойной кислоты и 3-хлорбензилбромида.

1-(1,8-Дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)-2-(метиламино)этанол гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 14, с использованием 4-фтор-2-метилбензойной кислоты и 2-фторбензилбромида.

1-(1,8-Дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)-2-(метиламино)этанол гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 14, с использованием 4-фтор-2-метилбензойной кислоты и 2-фторбензилбромида.

Пример 15. Синтез аминспирта (AA9)



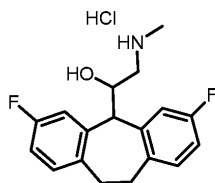
К соединению B-22 (10 г) по каплям добавляли азотную кислоту (110 мл) при 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем медленно выливали в охлажденную воду (700 мл). Полученный осадок фильтровали с получением твердого вещества бледно-желтого цвета (15,6 г). Твердое вещество перемешивали в кипящем EtOH (2 × 40 мл) и фильтровали с получением соединения B-23 (12 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, содержащего смесь 1,7- и 3,7-динитропродуктов, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К суспензии соединения B-23 (12 г) в EtOH (500 мл) добавляли Pd/C 10% (2,5 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) при КТ. Через 3,5 ч, смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент CH₂Cl₂:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением соединений B-24 (600 мг, в качестве первого элюируемого вещества) и B-25 (4,76 г, в качестве второго элюируемого вещества). B-24: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,84-2,99 (m, 2H) 3,06-3,16 (m, 2H) 6,76 (dd, J=8,03, 2,51 Гц, 1H) 6,87 (dd, J=7,91, 1,13 Гц, 1H) 6,96-7,06 (m, 2H) 7,15 (t, J=7,78 Гц, 1H) 7,36-7,47 (m, 1H). B-25: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,08 (s, 4H) 6,80 (dd, J=8,16, 2,64 Гц, 2H) 7,04 (d, J=8,28 Гц, 2H) 7,27-7,38 (m, 2H).

Соединение B-25 (830 мг) добавляли к суспензии CuCl₂ (1,87 г) и трет-бутилнитрита (1,25 мл) в безводном CH₃CN (21 мл) при 0°C. Полученную смесь оставляли нагреваться при КТ в течение 2,5 ч и затем нагревали до 50°C. Через 21 ч добавляли CuCl₂ и трет-бутилнитрит (те же самые количества, как указано выше), и смесь снова нагревали. Через 25 ч третий раз добавляли те же самые количества CuCl₂ и трет-бутилнитрита. Через 28 ч смесь разбавляли CH₂Cl₂ и фильтровали через слой целита. Органическую фазу промывали водой, 2н. водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан:ЭА от 98:2 до 80:20) с получением соединения B-26 (966 мг) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

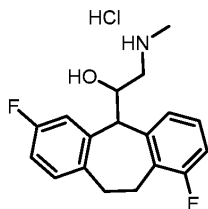
К перемешиваемому при 0°C раствору ТФУ (11 мл) по каплям добавляли раствор соединения B-26 (517 мг) в безводном CH₂Cl₂ (6,5 мл) с последующим добавлением порциями NaBH₄ (849 мг). Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь выливали в лед, подщелачивали 2н. водным раствором NaOH (100 мл) и подвергали экстракции диэтиловым эфиром (3×). Органическую фазу промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенное вещество (447 мг) очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: циклогексан:ЭА от 98:2 до 90:10) с получением соединения B-27 (366 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

В соответствии с примером 6 (способ 2), соединение B-27 преобразовывали в аминспирт AA9



AA10

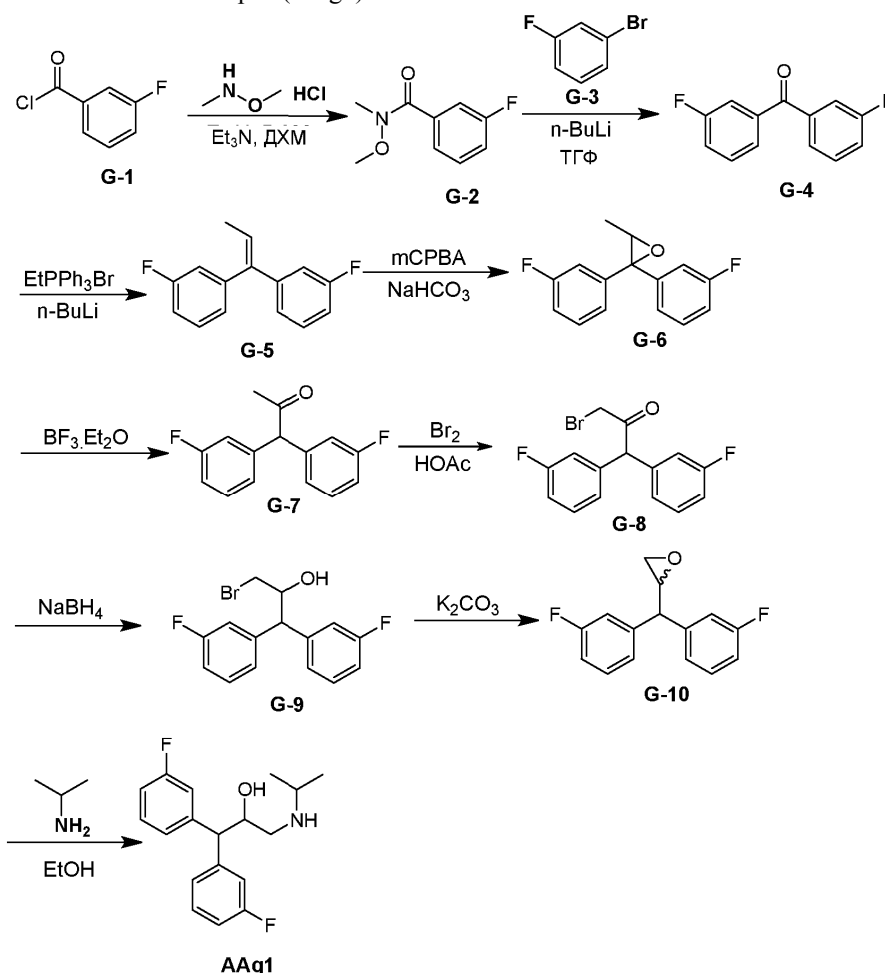
Аминоспирт AA10 получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 15, с использованием $\text{HBF}_4/\text{NaNO}_2$



AA11

Аминоспирт AA11 получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 15, с использованием $\text{HBF}_4/\text{NaNO}_2$.

Пример 16. Синтез аминспирта (AAg1)



К раствору N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (138 г, 1,42 моль) в ДХМ (1,5 л) добавляли Et_3N (383 г, 3,78 моль) при КТ. К перемешиваемой указанной смеси по каплям добавляли соединение G-1 (150 г, 946 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч и затем медленно нагревали до КТ в течение 10 ч. Полученную смесь добавляли к воде (~ 1 л) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (элюент: ПЭ) с получением соединения G-2 в виде твердого вещества белого цвета (150 г, выход: 86,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49-7,43 (1H, 1H), 7,41-7,32 (2H, 1H), 7,18-7,10 (1H, 1H), 3,54 (3H, s), 3,34 (3H, s).

К раствору соединения G-3 (133 г, 764 ммоль) в ТГФ (1 л) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (305 мл, 764 ммоль) в течение 1 ч. Полученный раствор обрабатывали раствором соединения G-2 (100 г, 546 ммоль) в ТГФ. После добавления смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Раствор гасили водой (1 л) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 50:1) с получением соединения G-4 в виде твердого вещества белого цвета (104 г, выход: 87,3%).

К раствору EtPPh_3Br (442 г, 1,19 моль) в ТГФ (1,0 л) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (476 мл, 1,19 моль) в течение 1 ч. Полученную смесь медленно нагревали и по каплям добавляли раствор соединения G-4 (104 г, 476 ммоль) в ТГФ в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (1,0 л) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 100:1) с получением соединения G-5 в виде бесцветного масла (90 г, выход: 82%).

К раствору соединения G-5 (30 г, 130 ммоль) в ДХМ (2,0 л) добавляли NaHCO_3 (23 г, 273 ммоль). Перемешанную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали порциями $t\text{-CPVA}$ (56,2 г, 325 ммоль). После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, и проводили экстракцию посредством ДХМ (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 100:1) с получением соединения G-6 в виде масла желтого цвета (13 г, 40,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 6H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 3H).

К раствору соединения G-6 (20 г, 81,2 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (100 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После полного превращения реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1) с получением соединения G-7 в виде масла желтого цвета (15 г, выход: 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,02-7,96 (m, 6H), 5,10 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

К раствору соединения G-7 (15 г, 60,9 ммоль) в AcOH (120 мл) при 60°C по каплям добавляли Br_2 (9,73 г, 60,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч (по данным ТСХ, ПЭ: EtOAc = 20:1). Смесь медленно выливали в воду со льдом (200 мл). Смесь подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта G-8 (25 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного продукта G-8 (50 г) в ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере N_2 порциями добавляли NaBH_4 (20 г, 529 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили H_2O (500 мл). Раствор подвергали экстракции посредством EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии с получением соединения G-9 в виде бесцветного масла (36 г, выход: 71,6%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36-7,29 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,07-6,95 (m, 3H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H).

К раствору соединения G-9 (36 г, 110,72 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли K_2CO_3 (39,54 г, 286,1 ммоль) при КТ. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч (по данным ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 100:1) с получением соединения G-10 в виде бесцветного масла (19 г, выход: 70,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 6H), 3,84-3,82 (d, $J = 6,8$, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,88-2,85 (t, $J = 4,4$, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H).

Соединение G-10 (9,5 г, 38 ммоль) добавляли в раствор изопропиламин:EtOH (100 мл, об.:об., 9:1). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи (по данным ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением аминспирта AAg1 в виде масла (10 г, выход: 86%).

1,1-бис(3-Фторфенил)-3-(пропиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием n -пропиламина.

1,1-бис(3-Фторфенил)-3-(бутиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием n -бутиламина.

3-((2-(Бензилокси)этил)амино)-1,1-бис(3-фторфенил)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 2-(бензилокси)этанамина.

1,1-бис(3-Фторфенил)-3-(изобутиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 2-метилпропан-1-амина.

1-(3-Хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой,

аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-хлорфенил)(фенил)метанона (полученного в соответствии со стадией 1 примера 5, с использованием 3-хлорбензоилхлорида и фенилбороновой кислоты).

1-(3-Хлорфенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-хлорфенил)(фенил)метанона и метиламина.

1-(3-Хлорфенил)-3-(этиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-хлорфенил)(фенил)метанона и этиламина.

1-(3-Метоксифенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-метоксифенил)(фенил)метанона (полученного в соответствии со стадией 1 примера 5, с использованием 3-метоксибензоилхлорида и фенилбороновой кислоты) и метиламина.

1-(3-Метоксифенил)-3-(этиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-метоксифенил)(фенил)метанона и этиламина.

1-(3-Фторфенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-фторфенил)(фенил)метанона (полученного в соответствии со стадией 1 примера 5, с использованием 3-фторбензоилхлорида и фенилбороновой кислоты) и метиламина.

3-(Этиламино)-1-(3-фторфенил)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием (3-фторфенил)(фенил)метанона и этиламина.

3-(Метиламино)-1,1-ди-м-толилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием бис(3-метилфенил)метанона (полученного в соответствии со стадией один примера 5, с использованием 3-метилбензоилхлорида и 3-метилфенилбороновой кислоты) и метиламина.

3-(Изопропиламино)-1,1-ди-м-толилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием бис(3-метилфенил)метанона и изопропиламина.

1-(3-Изопропоксифенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 3-изопропоксибензойной кислоты и НАТУ для получения соответствующего N,O-диметиламида.

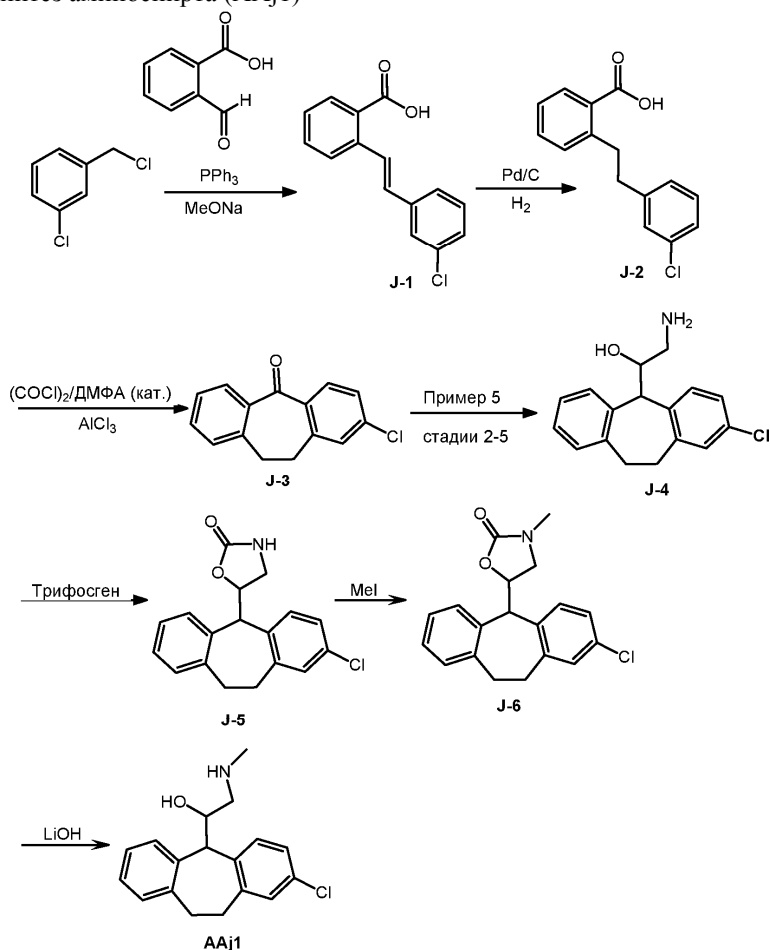
1-(3-(Циклопропилметокси)фенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 3-(циклопропилметокси)бензойной кислоты и с использованием НАТУ для получения соответствующий N,O-диметиламид.

1,1-бис(3-Хлорфенил)-3-(изопропиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 3-хлорбензоилхлорида и 3-бромхлорбензола.

1,1-бис(3-Хлорфенил)-3-(этиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 3-хлорбензоилхлорида и этиламина.

1,1-бис(3-Хлорфенил)-3-(пропиламино)пропан-2-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 16, с использованием 3-хлорбензоилхлорида и пропиламина.

Пример 17. Синтез аминоспирта (AAj1)



Трифенилфосфин (15,3 г, 58,37 ммоль, 1 экв.) разбавляли в MeOH (100 мл). 3-Хлорбензилхлорид (9,4 г, 58,37 ммоль, 1 экв.) разбавляли в MeOH (50 мл), и по каплям добавляли к перемешиваемому раствору. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2-формилбензойную кислоту (8,7 г, 58,37 ммоль, 1 экв.). По каплям добавляли метоксид натрия (28% в MeOH; 28,0 г, 145 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C в течение периода времени 45 мин. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Смесь выливали на перемешиваемую смесь льда (75 г) и H₂O (175 мл). Смесь фильтровали и фильтрат несколько раз промывали H₂O. Объединенные водные фазы несколько раз промывали ДХМ. Затем водную фазу подкисляли и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (340 г, от 100% циклогексана до 70/30 циклогексан/EtOAc в 12cv) с получением соединения J-1 (5,5 г) в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Соединение J-1 (5,5 г, 21,26 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси ЭА (75 мл), CH₃CN (75 мл) и добавляли Pd на активированном угле (1,5 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 2 ч при КТ. Смесь фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения J-2 (5,2 г).

Промежуточное соединение J-2 (5,2 г, 19,95 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (150 мл), содержащем каталитическое количество DMFA, и затем по каплям добавляли оксалилхлорид (2,6 г, 19,95 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч в атмосфере Ag. Полученную смесь хлорида кислоты добавляли к суспензии AlCl₃ (3,9 г, 1,5 экв., 30 ммоль) в ДХМ (50 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при КТ. Смесь выливали на лед, подвергали экстракции посредством ДХМ, промывали NaOH и H₂O и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения J-3 (4,7 г, см. Martz K.E. et al., J. Med. Chem. (2012) 55(17): 7862-7874). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) ppm 3,23 (s, 4H) 7,25-7,27 (m, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,32-7,41 (m, 2H) 7,43-7,52 (m, 1H) 8,00-8,08 (m, 2H).

В соответствии с примером 5 и стадиями 2-5 соединение J-3 преобразовывали в соединение J-4.

Раствор соединения J-4 (2,7 г, 9,38 ммоль) в ДХМ (140 мл) обрабатывали с DIPEA (28,08 ммоль, 4,88 мл) и трифосгеном (1,11 г, 3,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄ и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан:EtOAc: от 80:20 до 50:50) с получением соединения J-5 (1,7 г).

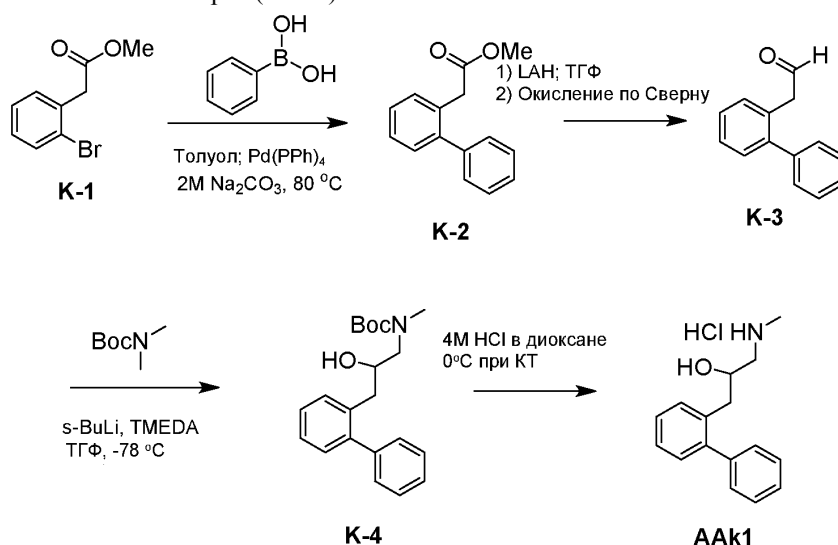
К раствору соединения J-5 (300 мг, 0,95 ммоль) в безводном ТГФ (8,6 мл) добавляли NaNH (28,5 мг,

1,19 ммоль) при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин, а затем в течение 30 мин при КТ. Добавляли MeI (65,2 мкл) и перемешивали смесь при КТ. Через 1 ч добавляли дополнительные количества NaN (0,3 экв.) и MeI (0,3 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и смесь подвергали экстракции посредством ДХМ (2×). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением соединения J-6 (260 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Соединение J-6 (260 мг; 0,79 ммоль) растворяли в смеси 1:1 диоксан:вода (36 мл) и добавляли LiOH (13,8 мл, 1,56М). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Органический растворитель концентрировали под вакуумом и смесь подвергали экстракции посредством ЭА (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением аминспирта AAj1 (130 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

1-(2,8-Дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)-2-(метиламино)этанол получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 17 и стадиях 4-7, с применением 2,8-дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-она (полученного в соответствии со стадиями один и два примера 14, с применением 3-фторбензоилхлорида и 4-фтор-2-метилбензойной кислоты).

Пример 18. Синтез аминспирта (AAk1)



Арилбромид-К-1 (2 г, 8,73 ммоль) и фенилбороновую кислоту (1,6 г, 13,1 ммоль) помещали в толуол (120 мл). К этой смеси добавляли 2М раствор карбоната натрия (50 мл). Колбу вакуумировали и снова заполняли Ag (3 цикла). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,01 г, 0,873 ммоль). Колбу вакуумировали и снова заполняли аргоном (3 цикла). Колбу помещали на масляную баню, нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Колбу охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли посредством ЭА и промывали последовательно водой и солевым раствором. Неочищенный продукт очищали посредством флэш хроматографии (колонка с силикагелем 25 г; градиентное элюирование от 2 до 5% ЭА:гексан) с получением соединения К-2 в виде масла светло-желтого цвета (1,82 г).

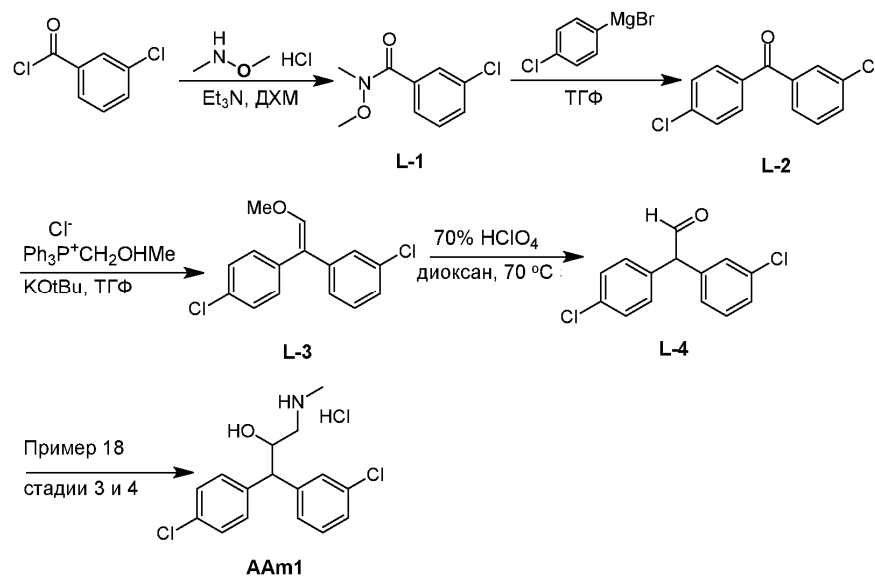
Метилловый эфир К-2 (1,82 г, 8,05 ммоль) помещали в безводный тетрагидрофуран (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере, созданной баллоном с Ag. К этой смеси добавляли посредством медленного добавления по каплям 1М раствор литийалюминийгидрида в ТГФ (9,7 мл, 9,66 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Добавляли воду (0,16 мл) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Добавляли раствор 5% NaOH (0,31 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли воду (0,31 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь сушили посредством добавления порошкообразного сульфата магния. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием CH₂Cl₂. Фильтрат переносили в делительную воронку и встряхивали с водой. Органическую фазу собирали, сушили с сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли с получением промежуточного соединения - спирта (1,519 г, немного вязкое мутное масло белого цвета), которое использовали непосредственно на следующей стадии. Высушенную в печи колбу, содержащую оксалилхлорид (0,55 мл, 9,80 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (12 мл), охлаждали до -78°C в атмосфере Ag. К этой смеси посредством медленного добавления по каплям добавляли диметилсульфоксид (1,13 мл, 15,83 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Медленно по каплям добавляли раствор промежуточного соединения - спирта (1,494 г, 7,54 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (3 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли триэтиламин (4,21 мл, 30,2 ммоль) посредством медленного добавления по каплям. Колбу удаляли с охлаждающей бани и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь помещали в CH₂Cl₂ и переносили в делитель-

ную воронку. Добавляли раствор насыщенного бикарбоната натрия и встряхивали смесь. Органическую фазу собирали и промывали разбавленным 50% солевым раствором. Органическую фазу собирали, сушили с сульфатом магния, фильтровали и десорбировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш хроматографии (колонка с силикагелем 25 г; градиентное элюирование от 2 до 8% ЭА:гексан) с получением соединения К-3 в виде масла бледно-желтого цвета (179 мг).

В высушенную в печи колбу вносили N,N-диметил-трет-бутоксикарбамат (64 мг, 0,44 ммоль; см. Snieckus V. et al., Tet. Lett. (1994) 35(24): 4067-4070) и тетраметилэтилендиамин (0,1 мл, 0,66 ммоль) и помещали в безводный ТГФ (1,8 мл) в атмосфере, созданной баллоном с Ar. Полученную смесь охлаждали до -78°C (баня с ацетон:сухой лед). Добавляли раствор s-BuLi (0,39 мл, 0,46 ммоль, 1,2М в циклогексане) посредством добавления по каплям в течение приблизительно 2 мин. Смесь перемешивали при -78°C в течение 75 мин. Добавляли раствор соединения К-3 (173 мг, 0,88 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) посредством медленного добавления по каплям в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C и затем перемешивали на ледяной бане в течение 15 мин. К смеси добавляли раствор насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл), воду (15 мл) и ЭА (25 мл). Двухфазный раствор встряхивали в делительной воронке и собирали органическую фазу. Водную фазу снова подвергали экстракции посредством EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили с сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли и неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (2 пластины), с элюированием смесью 25% EtOAc:гексан. Зоны продукта собирали с предоставлением соединения К-4 в виде вязкого масла желтого цвета (86 мг). ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение К-4 (86 мг, 0,252 ммоль) помещали в безводный диоксан (0,3 мл). Колбу охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор 4М хлористого водорода в диоксане (0,63 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и охлаждающую баню удаляли. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали и помещали неочищенный продукт в ДХМ (10 мл). Растворитель и остаток помещали в ДХМ (10 мл). Растворитель удаляли ($2 \times$) с получением аминспирта ААм1 в виде клейкого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 19. Синтез аминспирта (ААм1)



К охлажденному (на ледяной бане) раствору N-метил-O-метилгидроксиламина гидрохлорида (6,131 г, 62,85 ммоль) и триэтиламина (20 мл, 142,85 ммоль) в безводном ДХМ (в атмосфере Ar) медленно по каплям добавляли 3-хлорбензоилхлорид (7,32 мл, 57,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем нагревали до комнатной температуры. Через 2,5 ч перемешивания растворитель частично удаляли (путем конденсации примерно 80% на роторном испарителе). Остаток помещали в ЭА, промывали последовательно 1н. HCl (дважды) и 2М водным раствором карбоната натрия и затем разбавляли солевым раствором. Водные фазы снова подвергали экстракции. Органические фазы объединяли, сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением соединения L-1 (10,6 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение L-1 (2,04 г, 10,21 ммоль) помещали в безводный ТГФ (35 мл) и охлаждали колбу до 0°C (на ледяной бане) в атмосфере Ar. К этой смеси добавляли 1,0М раствор 4-хлорфенилмагниий бромида (20,42 мл, 20,42 ммоль) в ТГФ посредством медленного добавления по каплям в течение 5 мин. Колбу нагревали до комнатной температуры и перемешивали смесь в течение 3,5 ч. Реакцию гасили 5% водным раствором аммония хлорида (30 мл), водой (30 мл) и ЭА (40 мл). Полученный двухфазный материал

встряхивали и собирали органическую фазу. Смесь промывали разбавленным соевым раствором (60 мл) и собирали органическую фазу. Водные фазы снова подвергали экстракции посредством ЭА (2 × 40 мл). Органические фазы объединяли, сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением соединения L-2 (3,084 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

К суспензии трет-бутоксиды калия (2,24 г, 20 ммоль) в безводном ТГФ добавляли (метоксиметил)трифенилфосфония хлорид (6,86 г, 20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 30 мин. К этой смеси добавляли раствор соединения L-2 (3,08 г, 10 ммоль) в ТГФ (15 мл). Колбу нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и примерно 2/3 растворителя удаляли с помощью роторного испарителя. Остаток помещали в ЭА и промывали последовательно водой (2×) и затем соевым раствором. Неочищенный остаток очищали посредством флэш хроматографии (колонка с силикагелем 25 г; градиентное элюирование от 1 до 2% ЭА:гексан) с получением соединения L-3 в виде прозрачного масла (2,50 г, смесь цис/транс).

Соединение L-3 (2,49 г, 8,92 ммоль) помещали в диоксан (75 мл). Раствор помещали в умеренный вакуум и снова заполняли Ar (4 цикла). К этой смеси добавляли раствор 70% HClO₄ (19 мл, 223 ммоль) и нагревали колбу до 70°C с помощью масляной бани в течение 90 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (300 мл) и EtOAc (150 мл). Органическую фазу собирали и промывали последовательно 50% разбавленным соевым раствором (2 × 200 мл). Органическую фазу собирали, а водные фазы снова подвергали экстракции посредством EtOAc (2 × 100 мл). Фазы с ЭА объединяли, сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш хроматографии (колонка с силикагелем 25 г; градиентное элюирование от 1 до 6% ЭА:гексан) с получением соединения L-4 в виде масла бледно-желтого цвета (1,04 г).

Соединение L-4 преобразовывали в соединение AAm1 (320 мг) в соответствии с примером 18 и стадиями 3 и 4.

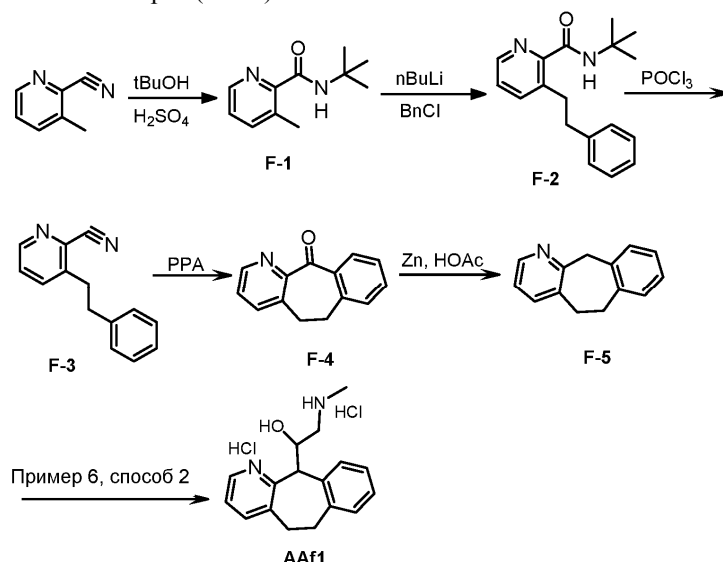
1-(4-Хлорфенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 19, с использованием (4-хлорфенил)(фенил)метанона.

1-(4-Фторфенил)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-2-ола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 19, с использованием (4-фторфенил)(фенил)метанона.

1-(3-Хлорфенил)-1-(4-фторфенил)-3-(метиламино)пропан-2-ола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 19, с использованием 4-фторфенилмагния бромида.

1-(3-Хлорфенил)-1-(2-фторфенил)-3-(метиламино)пропан-2-ола гидрохлорид получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 19, с использованием 2-литийфторбензола (полученного посредством литиирования 2-бромфторбензола с применением n-BuLi при -78°C).

Пример 20. Синтез аминспирта (AAf1)



Суспензию 2-циано-3-метилпиридина (1,9 г, 16,06 ммоль) в трет-бутиловом спирте (5 мл) нагревали при 70°C. Добавляли концентрированную серную кислоту (1,9 мл) в течение 10 мин. Реакцию завершали через 4 ч при 75°C. Полученную смесь разбавляли водой и толуолом и доводили до pH 10 с помощью концентрированного водного раствора аммиака. В течение обработки температуру поддерживали на уровне 50-55°C. Толуольную фазу отделяли, а водный слой подвергали экстракции водой. Удаление толуола позволило получить соединение F-1 (3,3 г) в виде кристаллического твердого вещества.

К холодному (-40°C) раствору соединения F-1 (3,3 г, 17,16 ммоль) в безводном ТГФ (64 мл) добавляли н-бутиллитий в гексане 1,6М (2 экв., 22 мл), при этом температуру поддерживали на уровне -40°C.

После добавления 1 экв. раствор приобретал темно-красный цвет. Добавляли бромид натрия (0,1 экв., 176 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор бензилхлорида (1 экв., 2 мл) в безводном ТГФ (12 мл), при этом температура была понижена до -40°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду до исчезновения окраски. Смесь подвергали экстракции посредством ЭА, промывали водой, сушили на Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения F-2 (4,7 г) в виде масла.

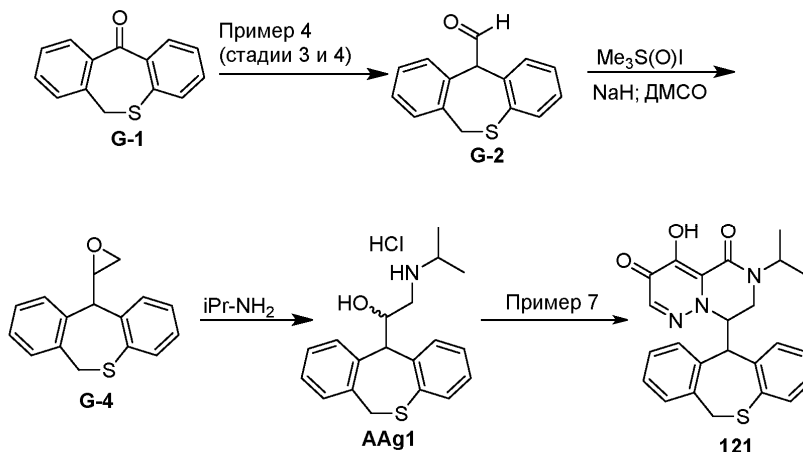
Соединение F-2 (4,7 г, 16,67 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл) и добавляли POCl_3 (10 экв., 15 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч и затем перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом (150 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 с помощью 20% NaOH. Толуольную фазу отделяли, а водный слой подвергали экстракции посредством ЭА (3×). Органические слои концентрировали под вакуумом с получением соединения F-3 (3,76 г, 18,08 ммоль) в виде масла коричневого цвета.

Соединение F-3 (2,5 г, 12 ммоль) добавляли к полифосфорной кислоте (50 г). Полученную смесь нагревали до 180°C в течение 4 ч. Смесь выливали на смесь льда (50 г) с водой (100 г). Смесь делали щелочной с помощью 20% NaOH и затем подвергали экстракции посредством EtOAc. Растворитель концентрировали, а неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из гексана. Получали соединение F-4, (2 гр, 9,56 ммоль) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) ppm 3,20-3,26 (m, 2H) 3,27-3,32 (m, 2H) 7,27 (d, J=7,53 Гц, 1H) 7,38 (dd, J=7,28, 5,27 Гц, 2H) 7,46-7,54 (m, 1H) 7,65 (d, J=7,78 Гц, 1H) 8,09 (d, J=8,03 Гц, 1H) 8,66-8,76 (m, 1H).

К смеси соединения F-4 (1 г, 1 экв., 4,78 ммоль) и уксусного ангидрида в ТГФ (6,8 мл) при -25°C последовательно добавляли цинковую пыль (3,4 экв., 1,06 г, 16,27 ммоль) и по каплям трифторуксусную кислоту (2,2 экв., 1,19 г, 10,52 ммоль). Температуру смеси медленно повышали до КТ и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительные количества Zn пыли (3,4 экв.) и ТФУ (2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 40 мин. Добавляли толуол. Цинк и неорганический остаток фильтровали и промывали толуолом. Фильтрат промывали водой и 1M NaOH. Органическую фазу концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 100% циклогексан до 50/50 циклогексан/EtOAc в 12CV) с получением соединения F-5 (820 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,12-3,29 (m, 4H) 4,42 (s, 2H) 7,09 (dd, J=7,65, 4,89 Гц, 1H) 7,14-7,22 (m, 2H) 7,25-7,35 (m, 1H) 7,40 (d, J=7,28 Гц, 1H) 8,34 (dd, J=4,77, 1,51 Гц, 1H).

В соответствии с примером 6, способ 2, соединение F-5 преобразовывали в аминокспирт AAf1.

Пример 21. Синтез соединения 121



Триметилсульфоксония йодид (1,03 г, 4,68 ммоль) добавляли к смеси NaH (95%; 112 мг, 4,6 ммоль) в ДМСО (8 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли раствор соединения G-2 (0,75 г, 3,12 ммоль) в ДМСО (2 мл). Раствор нагревали до 60°C в течение 1,5 ч и затем разбавляли водой (75 мл) и гексаном (50 мл). Водный слой промывали гексаном (2 × 30 мл), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения G-4 в виде масла желтого цвета (680 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Неочищенное соединение G-4 растворяли в реагенте-спирте (5 мл) и переносили в стеклянный герметично закрываемый трубчатый реактор. Добавляли изопропиламин (1,4 мл, 15,6 ммоль) и полученную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Добавляли дополнительный изопропиламин (1 мл) и смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч и затем концентрировали. Добавляли этилацетат (5 мл) и 4M HCl в диоксане (xs). Путем фильтрования получали соединение AAf1 (228 мг, 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

В соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 7, с заменой метансульфонилхлорида и триэтиламина на трифторуксусный ангидрид на стадии 2 и с заменой 10% Pd/C на ТФУ при 75°C

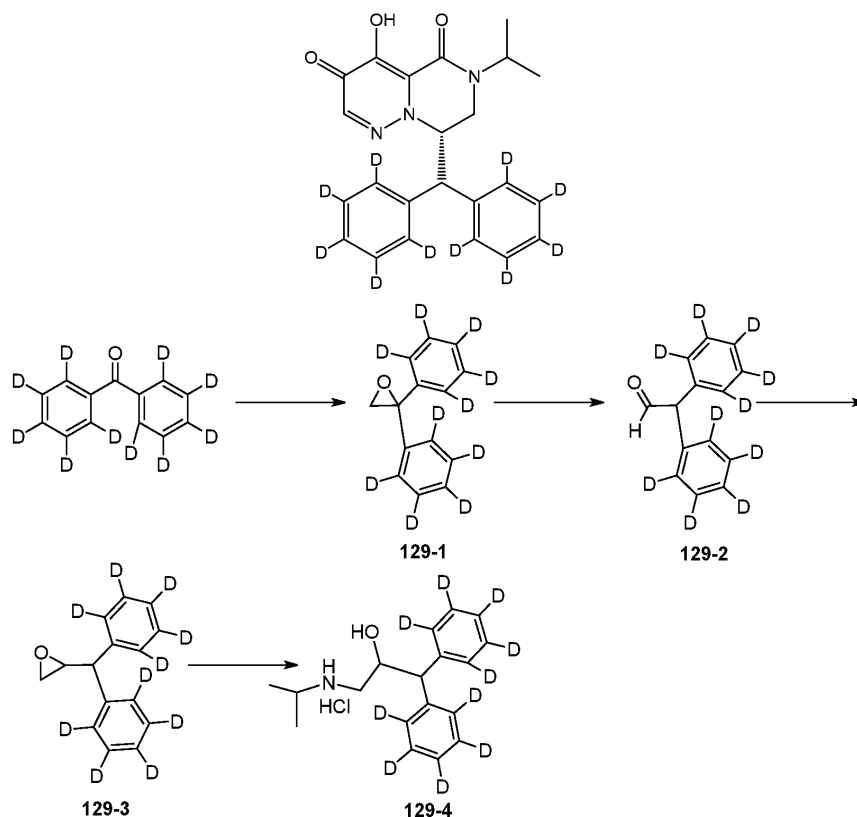
на стадии 3, соединение АAg1 преобразовывали в соединение 121 (35 мг, 13%).

8-(1,9-Дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)-4-гидрокси-6-изопропил-7,8-дигидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6Н)-дион получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 1-(1,9-дифтор-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[а,d][7]аннулен-5-ил)-2-(изопропиламино)этанола гидрохлорида.

4-Гидрокси-6-метил-8-(фенил(пиридин-2-ил)метил)-7,8-дигидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6Н)-дион получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 3-(метиламино)-1-фенил-1-(пиридин-2-ил)пропан-2-ола дигидрохлорида.

1-((4-Гидрокси-6-изопропил-3,5-диокси-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-8-ил)(фенил)метил)-1Н-пиразол-3-карбонитрил получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 21, стадия 4, с использованием 1-(2-гидрокси-3-(изопропиламино)-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-3-карбонитрила гидрохлорида.

Пример 22. Синтез соединения 129



В реактор, прошедший продувку Ag, вносили т-бутоксид калия (13,71 г, 1,30 экв.), триметилсульфоксония иодид (26,88 г, 1,30 экв.) и безводный ДМСО (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли пердегтерированный бензофенон (18 г) и нагревали смесь до 50-60°C в течение 45 мин. После охлаждения до КТ добавляли гексан (100 мл). Раствор уксусной кислоты (2,62 г) в воде (100 мл) использовали для промывания смеси. Водную фазу подвергали экстракции гексаном (100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили с сульфатом натрия и концентрировали. После охлаждения бесцветное масло (17,25 г) затвердевает, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

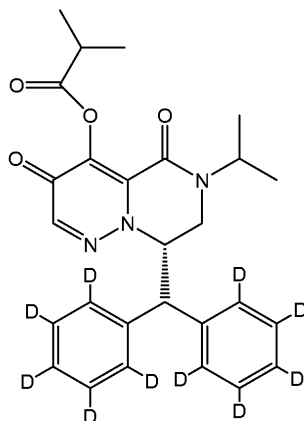
В реактор, прошедший продувку Ag, добавляли хлорид индия (III) (2,16 г, 0,2 экв.). Добавляли соединение 129-1 (17,25 г) в безводном тетрагидрофуране (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 45 мин, охлаждали до КТ и концентрировали. Полученный концентрат растворяли в гексане (100 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили с сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения 129-2 в виде масла желтого цвета (17,47 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В реактор, прошедший продувку Ag, вносили триметилсульфоксония иодид (26,09 г, 1,40 экв.), т-бутоксид калия (13,30 г, 1,40 экв.) и безводный ДМСО (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли соединение 129-2 (17,47 г) и полученную смесь промывали ДМСО (25 мл). Смесь нагревали до 50-60°C в течение 45 мин и затем охлаждали до КТ. Затем смесь разбавляли гексаном (100 мл). Раствор уксусной кислоты (2,6 г) в воде (100 мл) использовали для промывания смеси. Органическую фазу промывали водой, сушили с сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения 129-3 в виде масла желтого цвета (15,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Объединяли соединение 129-3 (14,3 г), изопропиламин (22 мл, δ 0,688; ~3,9 экв.) и реагент-спирт (22 мл). Полученную смесь нагревали при 65°C на масляной бане в течение 10 мин и затем герметично закрывали и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (150 мл). Добавляли хлористый водород (4М) в диоксане (20 мл) и затем образовавшийся белый осадок гидрохлоридной соли фильтровали, промывали посредством ЭА и сушили при 70°C с получением соединения 129-4 (9,12 г).

Соединение 129 получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 21 (стадия 4), с использованием соединения 129-4. $m/z = 400,2 [M+H]^+$.

Пример 23. Синтез соединения 130



Соединение 130 получали в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 11, с использованием соединения 129. $m/z = 470,3 [M+H]^+$.

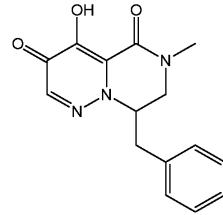
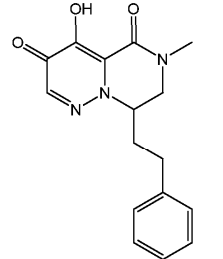
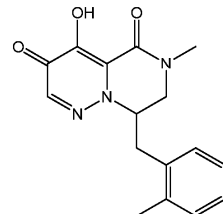
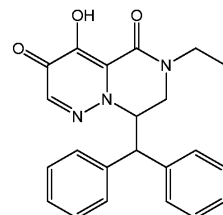
Пример 24. Дополнительные соединения.

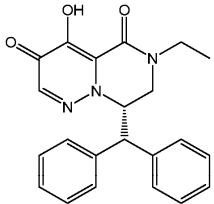
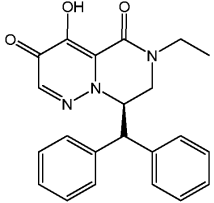
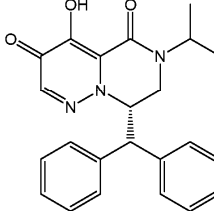
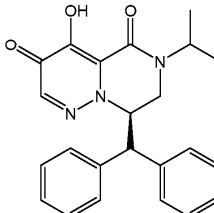
Вышеизложенные примеры синтеза являются иллюстративными и могут быть использованы в качестве отправной точки для получения большего числа дополнительных соединений, таких как в табл. 1А. Примеры соединений формулы (I), которые могут быть получены различными способами, включая схемы синтеза, показанные и описанные в настоящем документе, предложены ниже. Специалисты в данной области техники способны распознать модификации раскрытых способов синтезов и разработать способы, основанные на раскрытии, приведенном в настоящем документе; все подобные модификации и альтернативные способы входят в объем формулы изобретения.

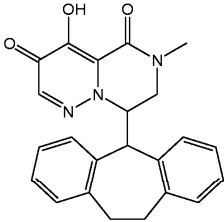
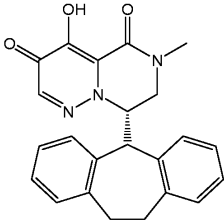
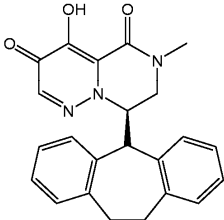
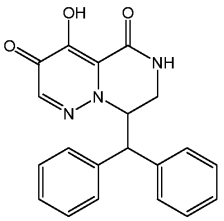
Следующие соединения в табл. 1А получали в соответствии с одним или несколькими способами, описанными в настоящем документе.

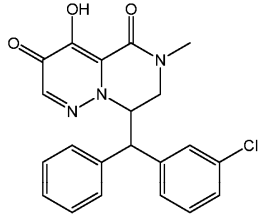
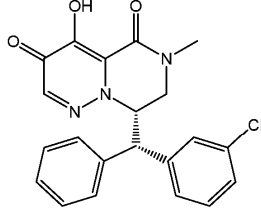
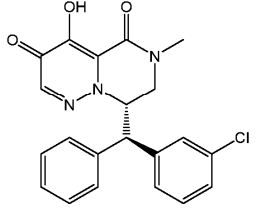
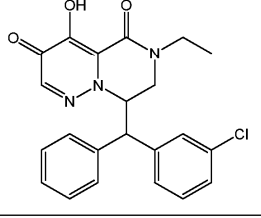
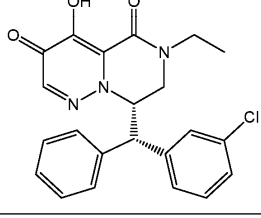
Таблица 1А

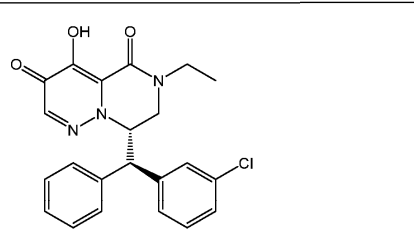
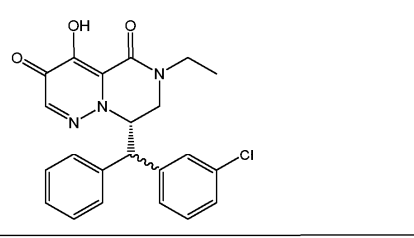
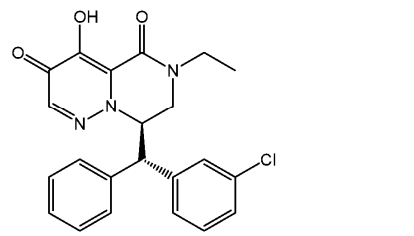
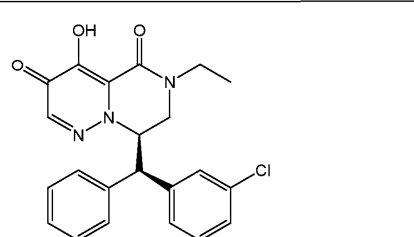
Структура	#	Общая (-ие) методика (-и)	Масса
	1	Пр. 3 и Пр. 8	M+H: 362
	1-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 362
	1-B	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 362

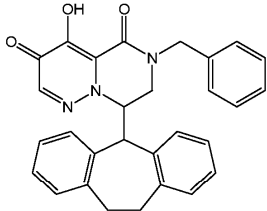
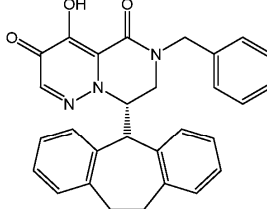
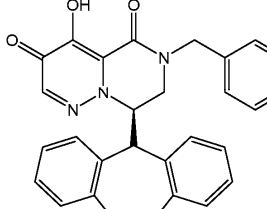
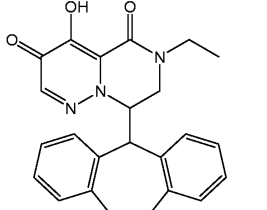
	2	Пр. 7	M+H: 286
	3	Пр. 7	M+H: 300
	4	Пр. 7	M+H: 300
	5	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 376

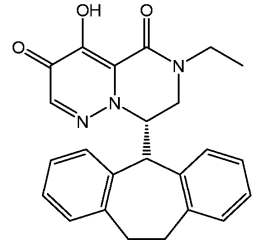
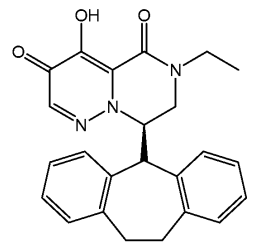
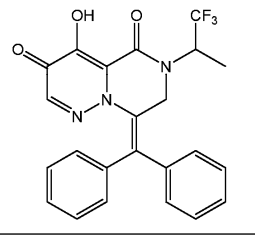
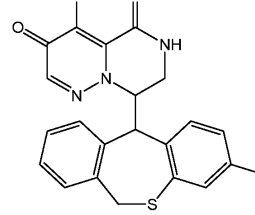
	5-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 376
	5-B	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 376
	6-A	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ = положительный
	6-B	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ = отрицательный

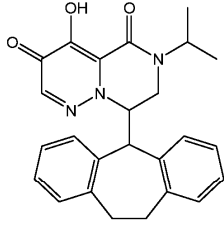
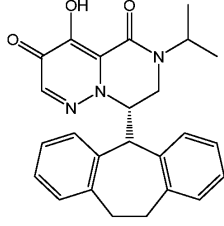
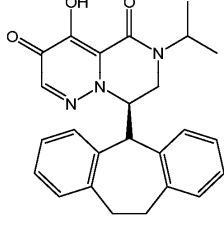
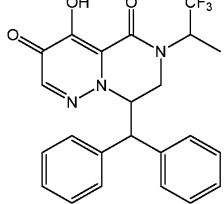
	7	Пр. 6 и Пр. 7	M+H: 388
	7-A	Пр. 6 и Пр. 7	M+H: 388 CD ₂₃₀ = положительный
	7-B	Пр. 6 и Пр. 7	M+H: 388 CD ₂₃₀ = отрицательный
	8	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 348

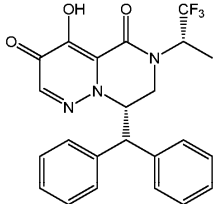
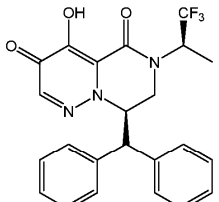
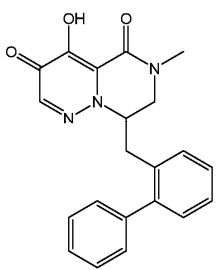
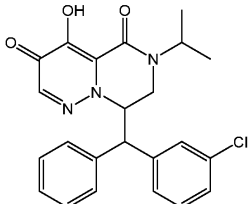
	9	Пр. 16 и Пр. 7	М+Н: 396
	9-A	Пр. 16 и Пр. 7	М+Н: 396 CD ₂₃₀ = положительный
	9-B	Пр. 16 и Пр. 7	М+Н: 396 CD ₂₃₀ = положительный
	12	Пр. 16 и Пр. 7	М+Н: 410
	12-A	Пр. 16 и Пр. 7	М+Н: 410 CD ₂₃₀ = положительный

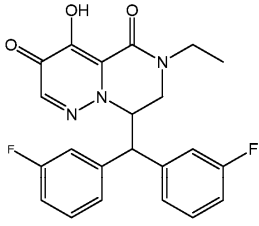
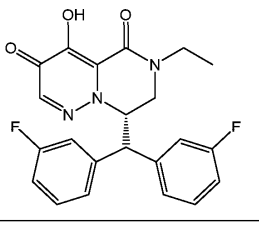
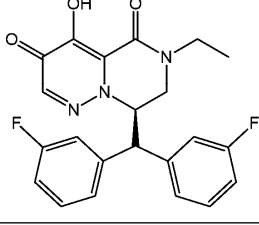
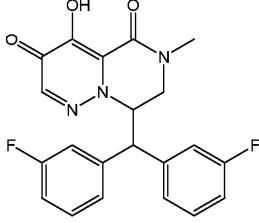
	12-B	Пр. 16 и Пр. 7	M+N: 410 CD ₂₃₀ = положительный
	12-C	Пр. 16 и Пр. 7	M+N: 410
	12-D	Пр. 16 и Пр. 7	M+N: 410
	12-E	Пр. 16 и Пр. 7	M+N: 410

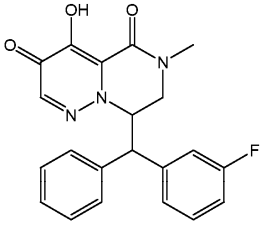
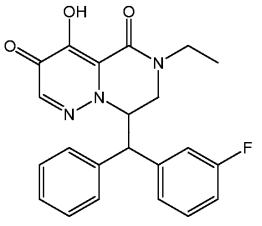
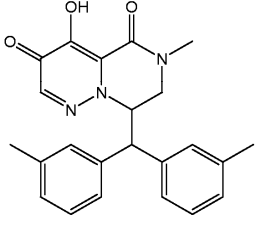
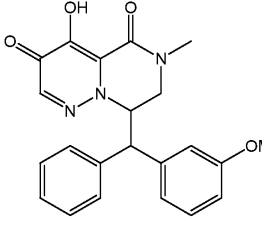
	13	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 464
	13-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = отрицательный
	13-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = положительный
	14	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 402

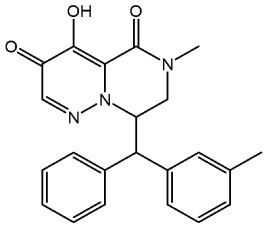
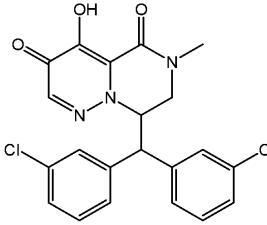
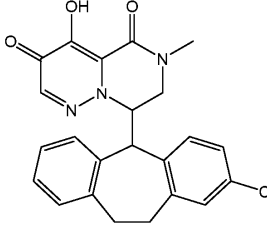
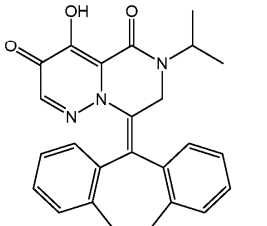
	14-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 402
	14-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 402
	15	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 442
	16	Пр. 4 и Пр. 8	M+H: 426

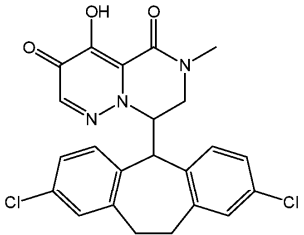
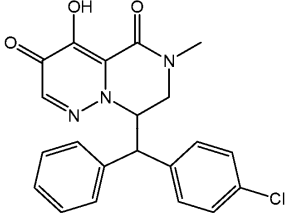
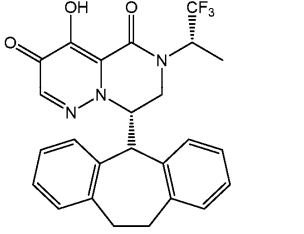
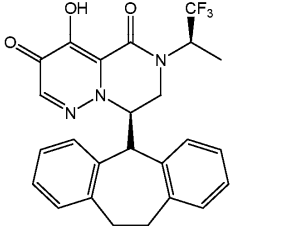
	17	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 10	M+H: 416
	17-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 10	M+H: 416
	17-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 10	M+H: 416
	18	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444

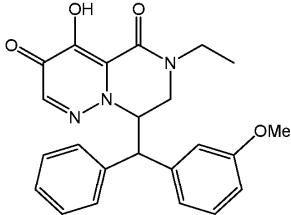
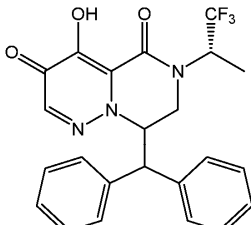
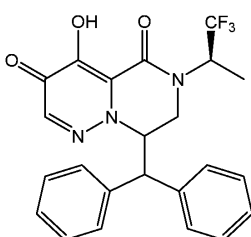
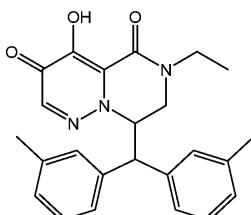
	18-A	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444
	18-B	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444
	19	Пр. 18 и Пр. 7	M+H: 362
	20	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 424

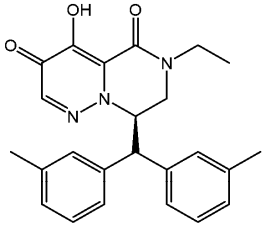
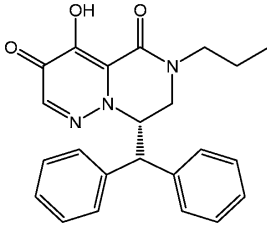
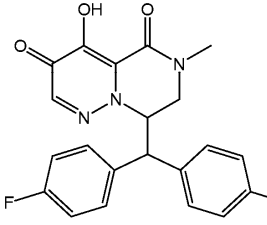
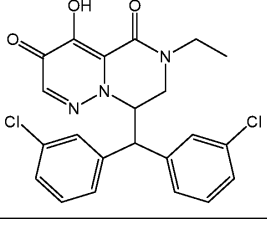
	21	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 412
	21-A	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 412
	21-B	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 412
	22	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 398

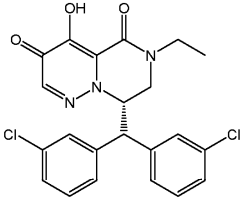
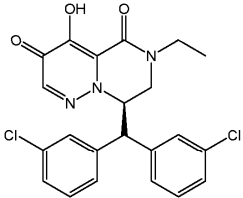
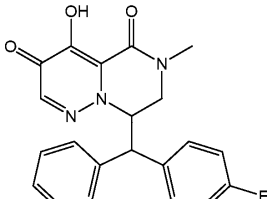
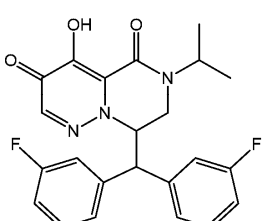
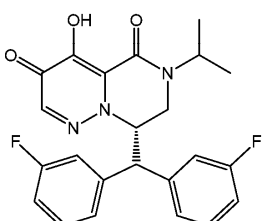
	23	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 380
	24	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 394
	25	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 390
	26	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 392

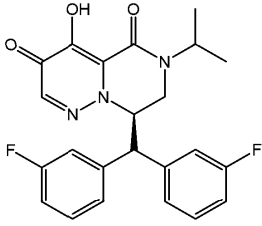
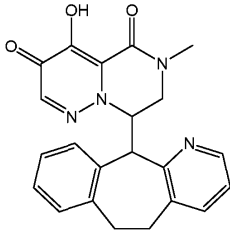
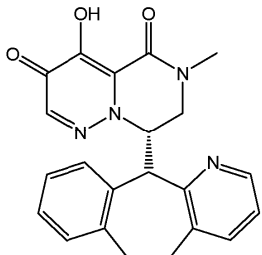
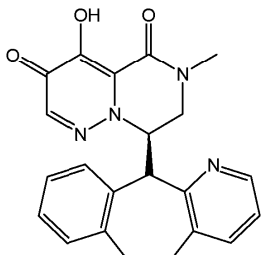
	27	Пр. 5 и Пр. 7	M+H: 376
	28	Пр. 5 и Пр. 7	M+H: 430
	29	Пр. 17 и Пр. 7	M+H: 422
	30	Пр. 6 и Пр. 10	M+H: 414

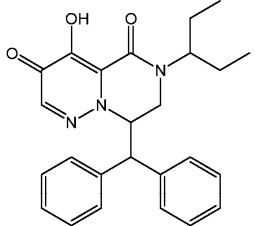
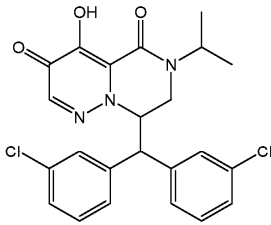
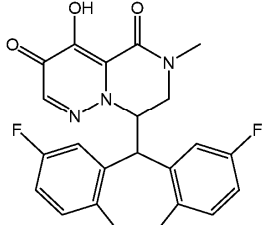
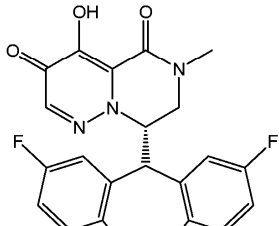
	31	Пр. 14 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 456
	32	Пр. 19 и Пр. 7	M+H: 396
	33-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 10	M+H: 470
	33-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 10	M+H: 470

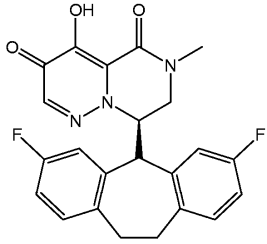
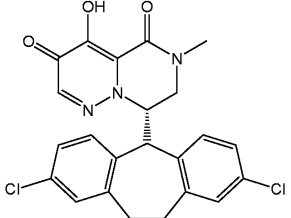
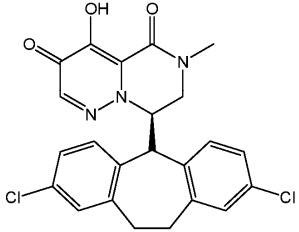
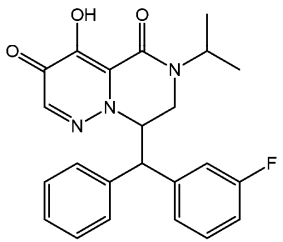
	34	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 406
	35-A	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444
	35-B	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444
	36	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 404

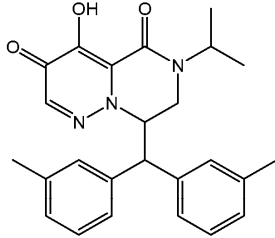
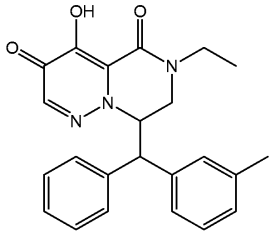
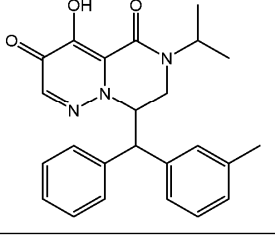
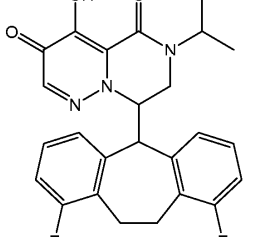
	36-B	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 404
	37-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 390
	38	Пр. 5 и Пр. 7	M+H: 398
	39	Пр. 5 и Пр. 7	M+H: 444

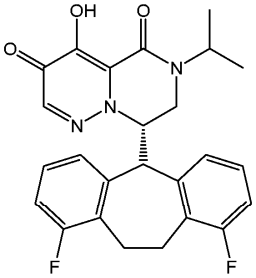
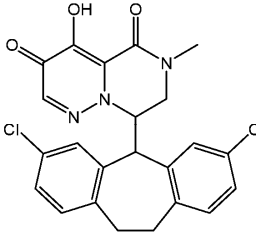
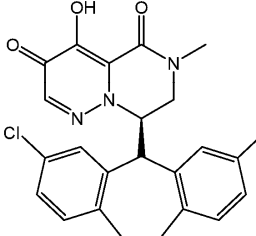
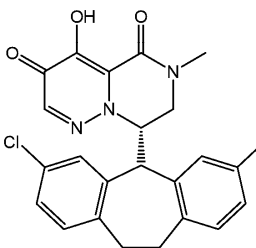
	39-A	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 444
	39-B	Пр. 5 и Пр. 7	M+H: 444
	40	Пр. 19 и Пр. 7	M+H: 380
	41	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 426
	41-A	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 426

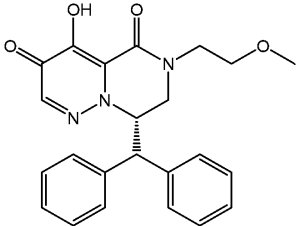
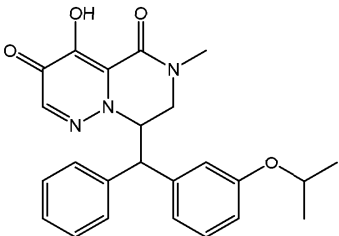
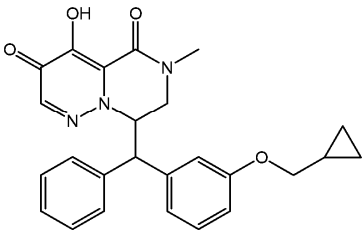
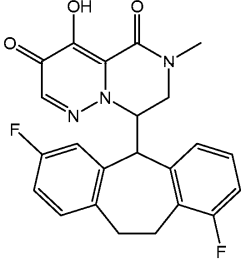
	41-B	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 426
	42	Пр. 20 и Пр. 7	M+H: 389
	42-A	Пр. 20 и Пр. 7	M+H: 389
	42-B	Пр. 20 и Пр. 7	M+H: 389

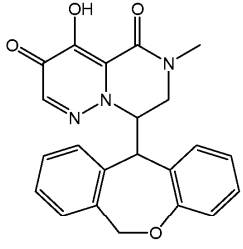
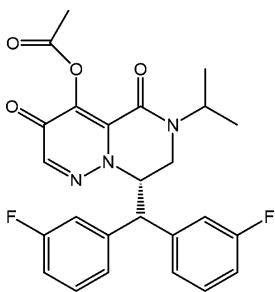
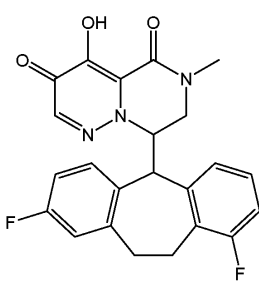
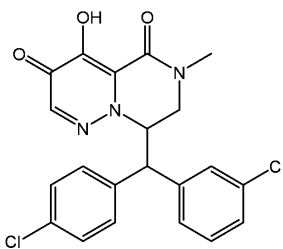
	43	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 418
	44	Пр. 5 и Пр. 10	M+H: 458
	45	Пр. 15 и Пр. 7	M+H: 424
	45-A	Пр. 15 и Пр. 7	M+H: 424

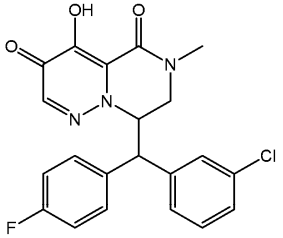
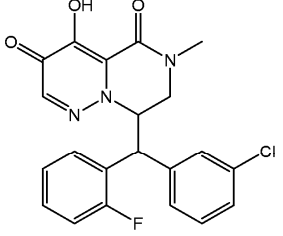
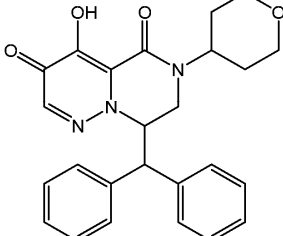
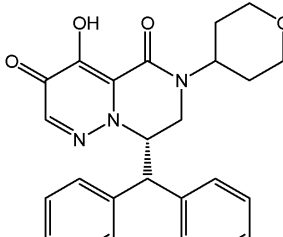
	45-B	Пр. 15 и Пр. 7	М+Н: 424
	46-A	Пр. 14 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	М+Н: 456 CD ₂₃₀ = отрицательный
	46-B	Пр. 14 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	М+Н: 456 CD ₂₃₀ = положительный
	47	Пр. 16 и Пр. 10	М+Н: 408

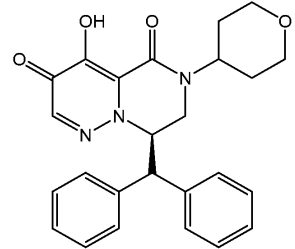
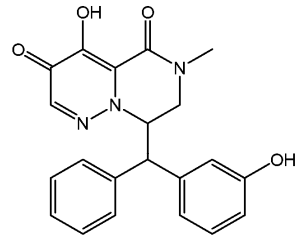
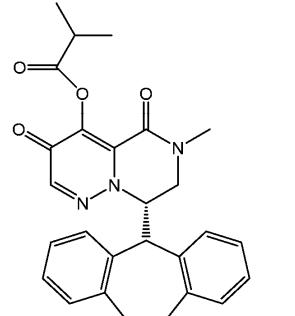
	48	Пр. 16 и Пр. 10	М+Н: 418
	49	Пр. 5 и Пр. 7 (используя соединение L)	М+Н: 390
	50	Пр. 5 и Пр. 10 (используя соединение L)	М+Н: 404
	51	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	М+Н: 452

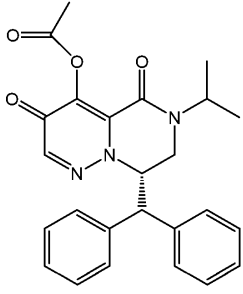
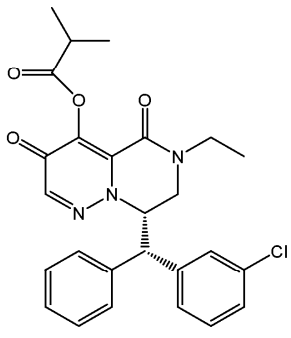
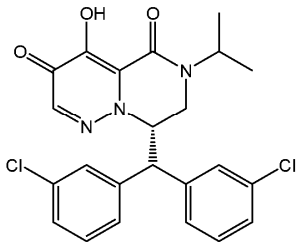
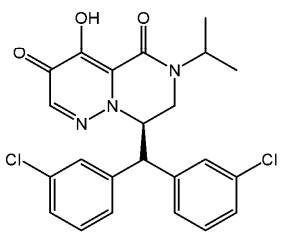
	51-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 452
	52	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 456
	52-A	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 456
	52-B	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 456

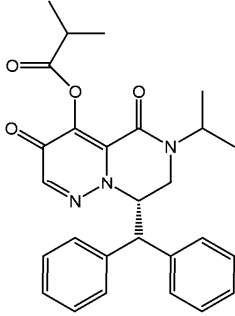
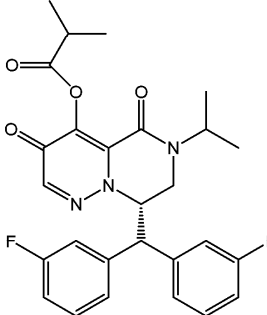
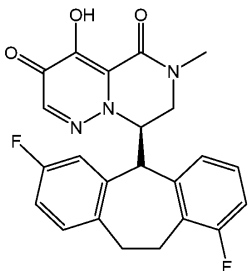
	53-A	Пр. 3 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 406
	54	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 420
	55	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 432
	56	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424

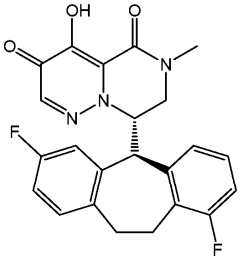
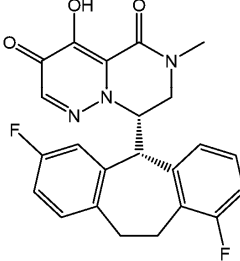
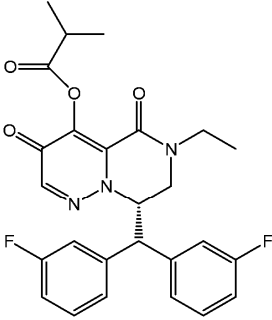
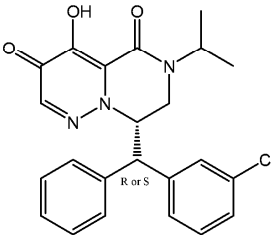
	57	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 390
	58-A	Пр. 11	M+H: 463
	59-A	Пр. 14 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424
	60	Пр. 19 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 430

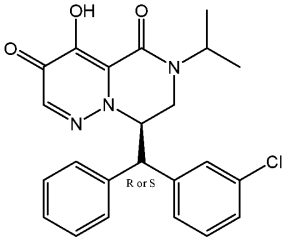
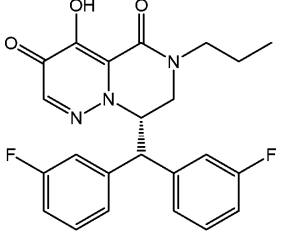
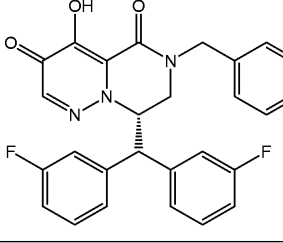
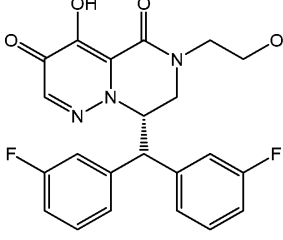
	61	Пр. 19 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 414
	62	Пр. 19 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 414
	63	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 432
	63-A	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 432

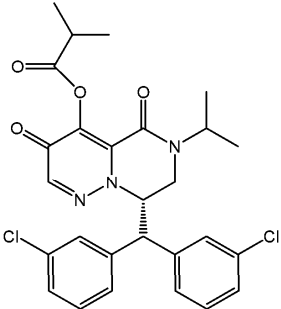
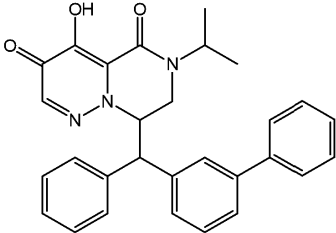
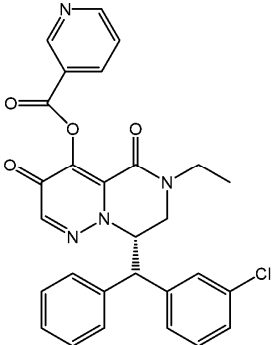
	63-B	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 432
	64	Пр. 16, Пр. 7 и ТФУ	M+H: 378
	65-A	Пр. 11	M+H: 458

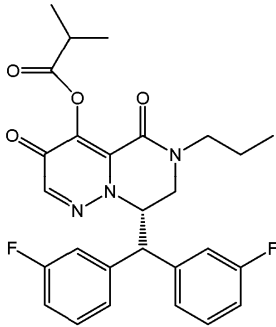
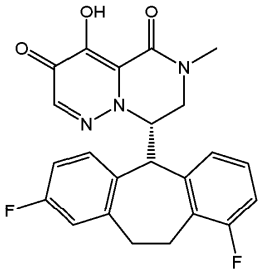
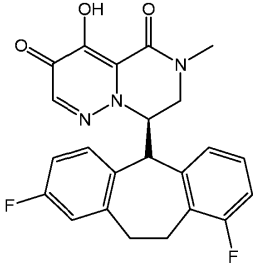
	66-A	Пр. 11	M+H: 432
	67-A	Пр. 11	M+H: 480
	68-A	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 458
	68-B	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 458

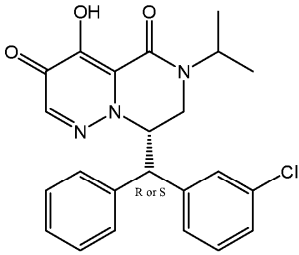
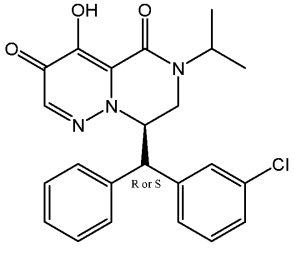
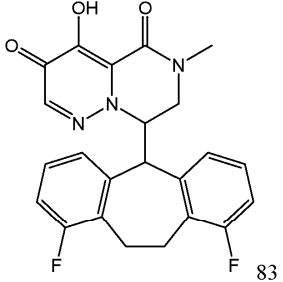
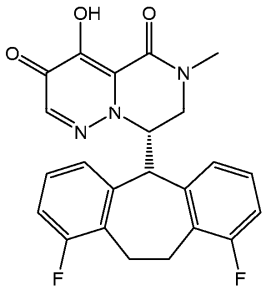
	69-A	Пр. 11	M+H: 460
	70-A	Пр. 11	M+H: 496
	71	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424

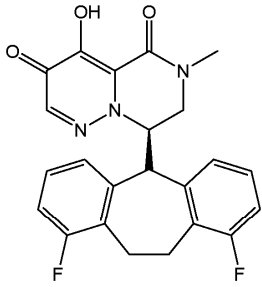
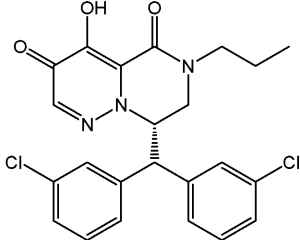
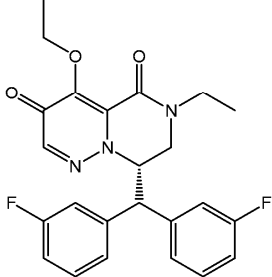
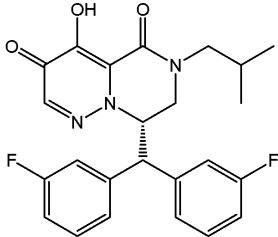
	71-A	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424
	71-B	Пр. 15 и Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424
	72-A	Пр. 11	M+H: 482
	73-A	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 424

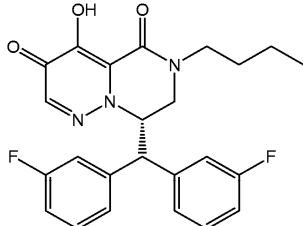
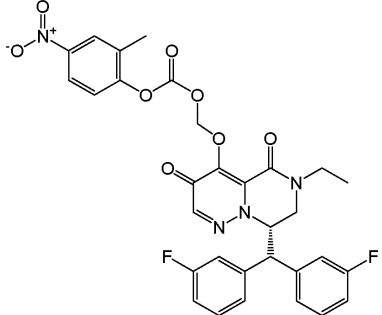
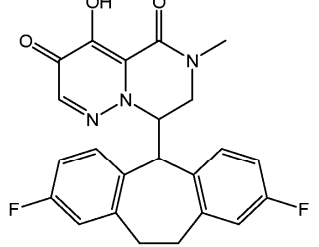
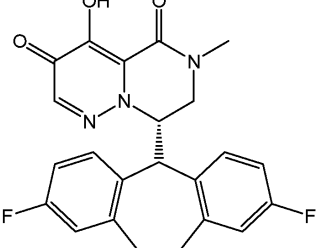
	73-B	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 424
	74-A	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 426
	75-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 474
	76-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 442

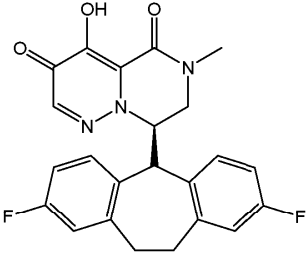
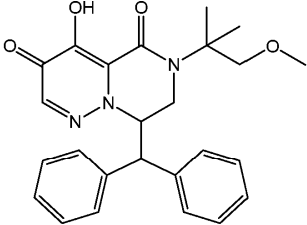
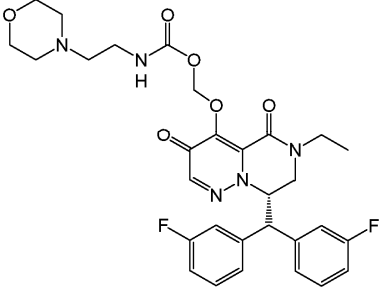
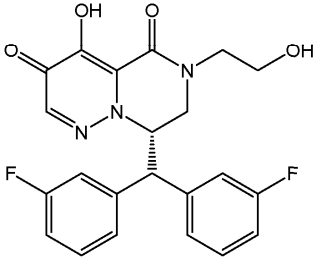
	77-A	Пр. 11	M+H: 528
	78	Пр. 10	M+H: 466
	79-A	Пр. 11	M+H: 515

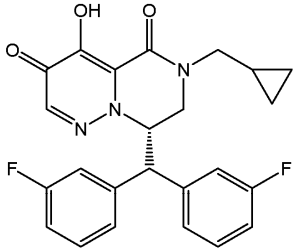
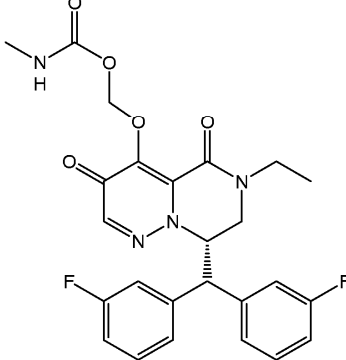
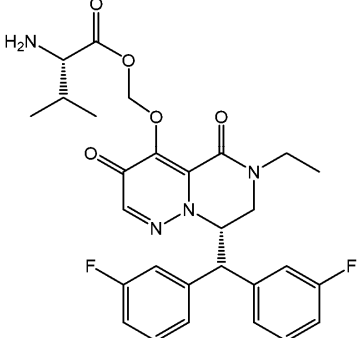
	80-A	Пр. 11	M+H: 496
	81-A	Пр. 14; Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424
	81-B	Пр. 14; Пр. 7 (используя PtO ₂ вместо Pd/C)	M+H: 424

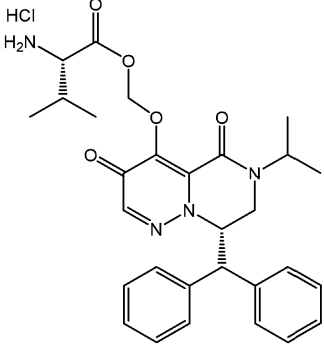
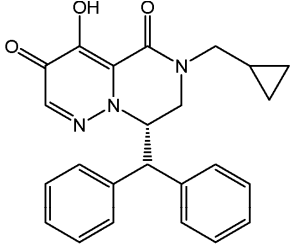
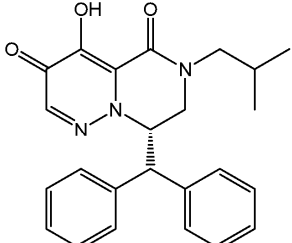
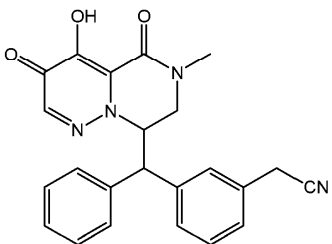
	82-A	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 424
	82-B	Пр. 16 и Пр. 10	M+H: 424
	83	Пр. 14 и Пр. 7	M+H: 424
	83-A	Пр. 14 и Пр. 7	M+H: 424

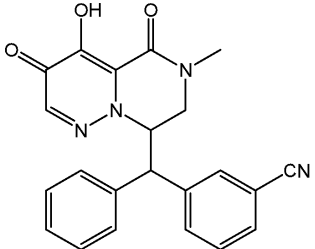
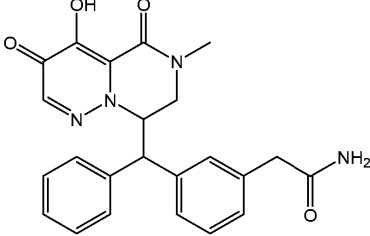
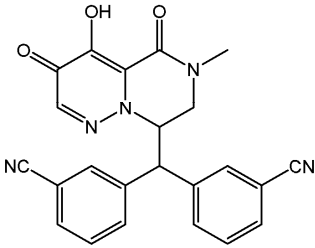
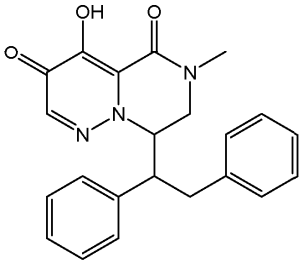
	83-B	Пр. 14 и Пр. 7	M+H: 424
	84-A	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 458
	85-A	Пр. 13	M+H: 440
	86-A	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 440

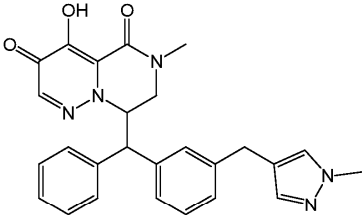
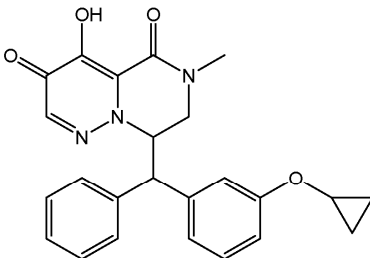
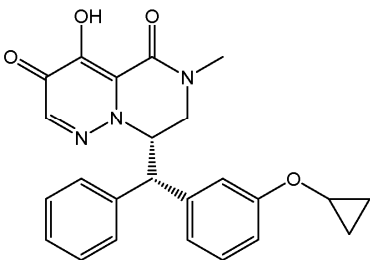
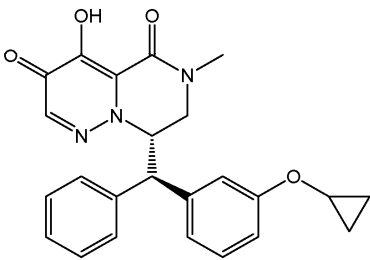
	87-A	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 440
	88-A	Пр. 12	M+H: 621
	89	Пр. 17 и Пр. 7	M+H: 424
	89-A	Пр. 17 и Пр. 7	M+H: 424

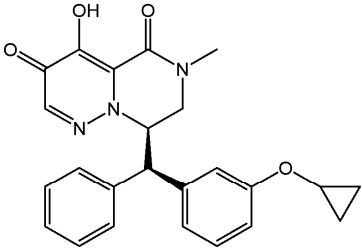
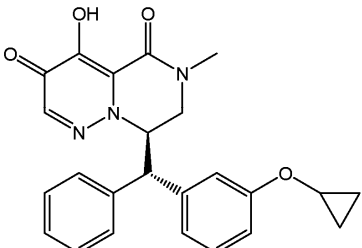
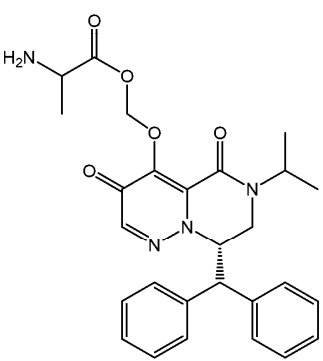
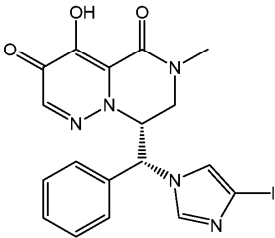
	89-B	Пр. 17 и Пр. 7	M+H: 424
	90	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 434
	91-A	Пр. 12	M+H: 598
	92-A	Пр. 16 и Пр. 7 (используя соединение L)	M+H: 428

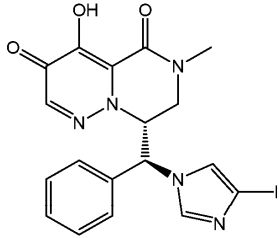
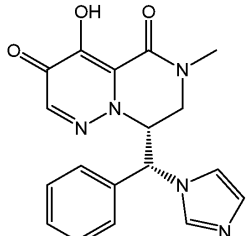
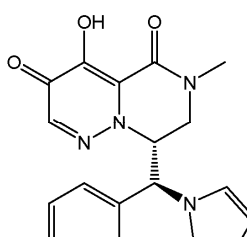
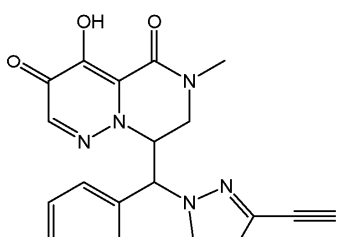
	93-A	Пр. 7	M+H: 438
	94-A	Пр. 12	M+H: 499
	95-A	Пр. 12	M+H: 541

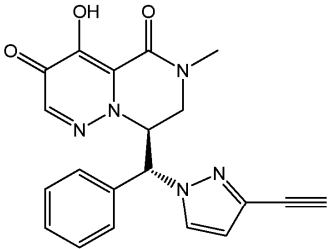
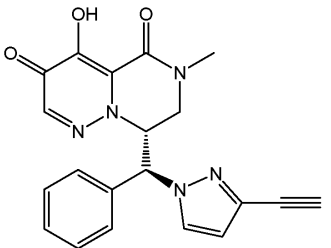
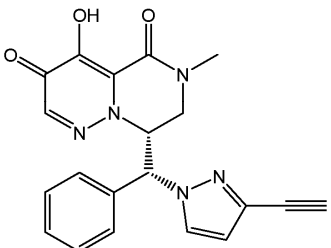
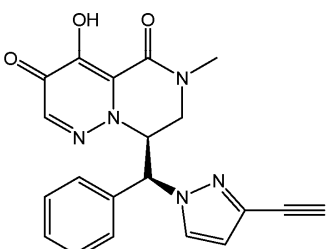
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)OCCOC1=NC(=O)N2C(=O)N(C)CC[C@H]2C1C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4</chem>	96-A	Пр. 12	M+H: 519
 <chem>C1CC1CN2C(=O)N(C2)C(=O)N3C=CC(=O)N3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem>	97-A	Пр. 7	M+H: 402
 <chem>CC(C)CCN2C(=O)N(C2)C(=O)N3C=CC(=O)N3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5</chem>	98-A	Пр. 7	M+H: 404
 <chem>CN1C(=O)N2C(=O)N(C)CC[C@H]2C1C3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C4)CC#N</chem>	99	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 401

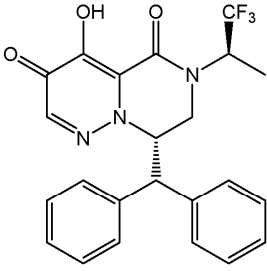
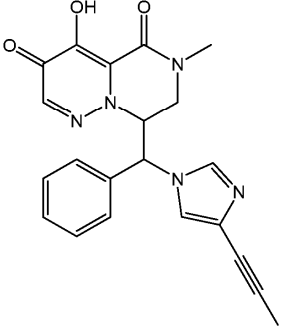
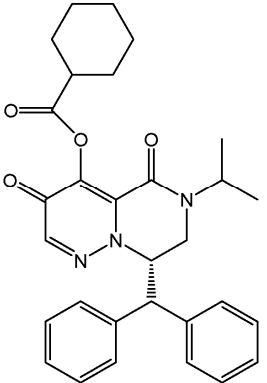
	100	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 387
	101	Используя соединение 99; с последующим гидролизом с K_2CO_3 /30% H_2O_2	M+H: 419
	102	Пр. 16 и Пр. 7	M+H: 412
	103	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 376

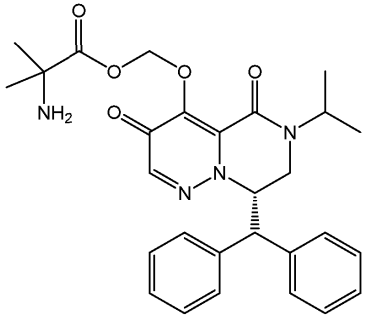
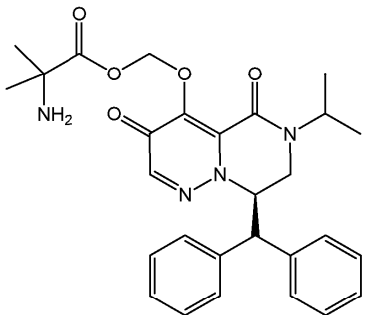
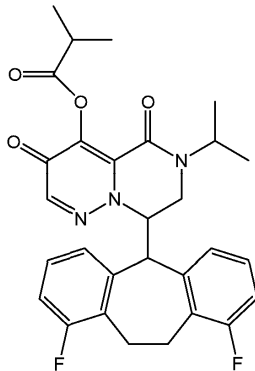
	104	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 456
	105	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 418
	105-A	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 418
	105-B	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 418

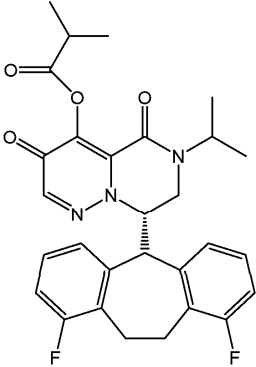
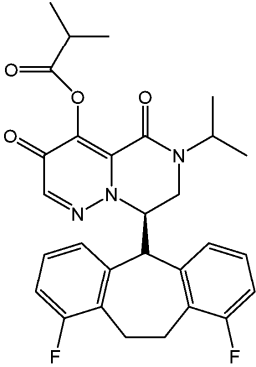
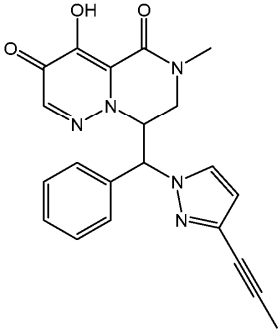
	105-C	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 418
	105-D	Пр. 3 и Пр. 7	M+H: 418
	106-A	Пр. 12	M+H: 491
	107-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 478

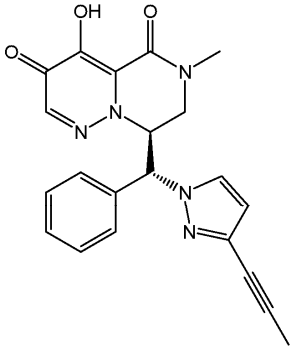
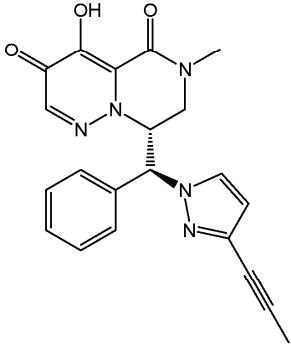
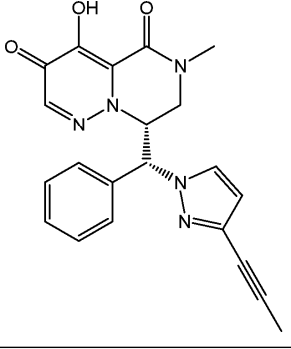
	107-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 478
	108-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 352
	108-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 352
	109	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376

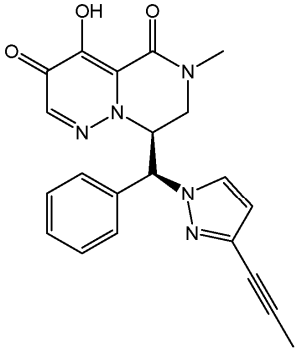
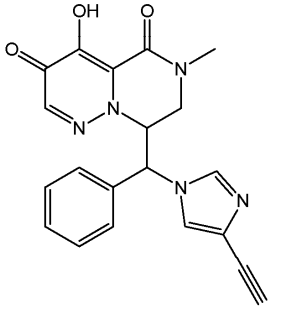
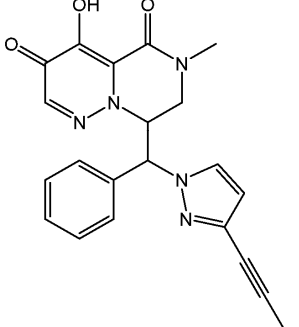
	109-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376
	109-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376
	109-C	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376
	109-D	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376

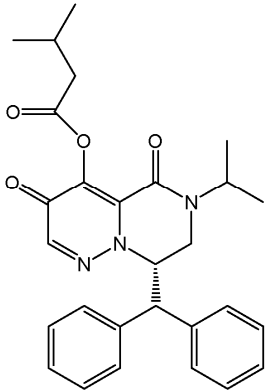
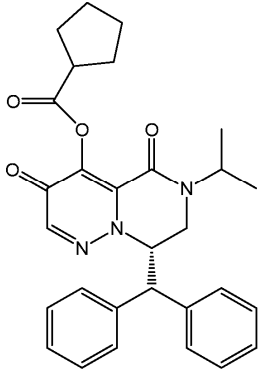
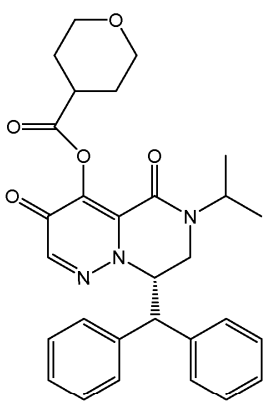
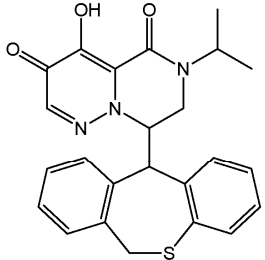
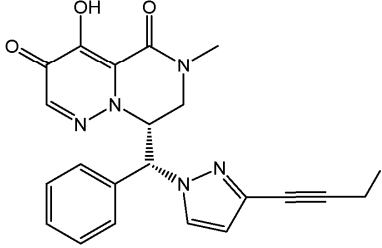
	110-A	Пр. 3 и Пр. 10	M+H: 444
	111	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390
	112	Пр. 11	M+H: 500

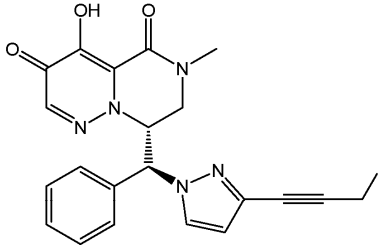
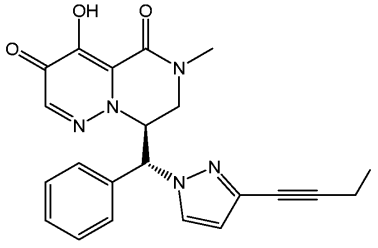
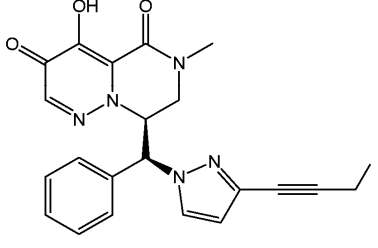
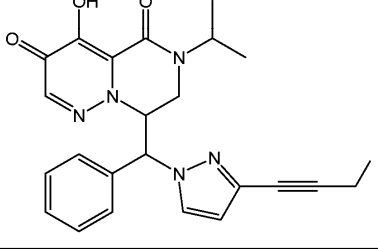
	113-A	Пр. 12	M+H: 505
	113-B	Пр. 12	M+H: 505
	114	Пр. 11	M+H: 522

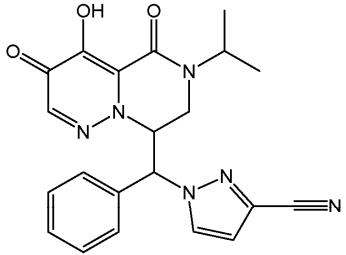
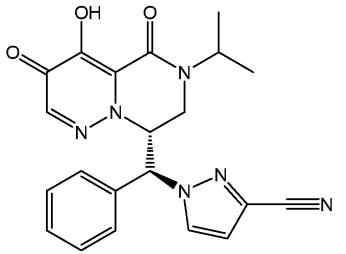
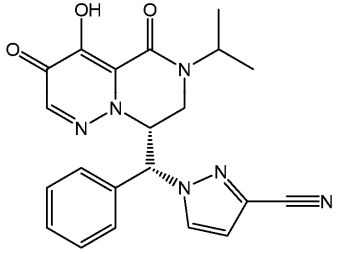
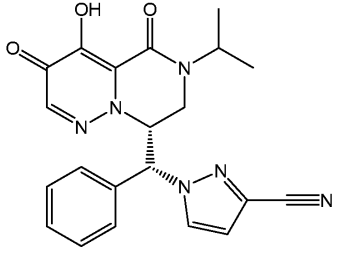
	114-A	Пр. 11	M+H: 522
	114-B	Пр. 11	M+H: 522
	115	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390

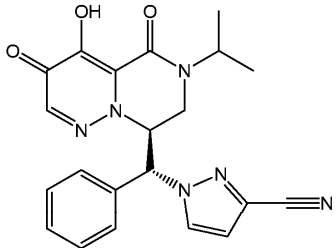
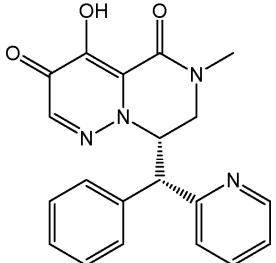
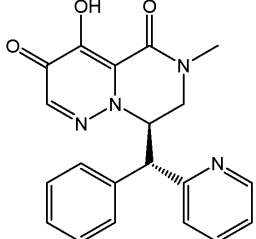
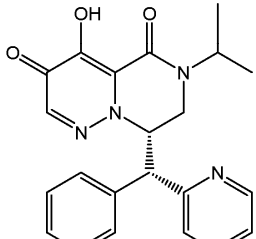
 <p>Chemical structure of 115-A: A fused bicyclic system consisting of a pyrimidopyrimidinone core. The core has a hydroxyl group at position 6 and a methyl group on the nitrogen at position 1. At position 4, there is a chiral center bonded to a phenyl ring and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring has an ethynyl group at position 5. The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>	115-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390
 <p>Chemical structure of 115-B: A fused bicyclic system consisting of a pyrimidopyrimidinone core. The core has a hydroxyl group at position 6 and a methyl group on the nitrogen at position 1. At position 4, there is a chiral center bonded to a phenyl ring and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring has an ethynyl group at position 5. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>	115-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390
 <p>Chemical structure of 115-C: A fused bicyclic system consisting of a pyrimidopyrimidinone core. The core has a hydroxyl group at position 6 and a methyl group on the nitrogen at position 1. At position 4, there is a chiral center bonded to a phenyl ring and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring has an ethynyl group at position 5. The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>	115-C	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390

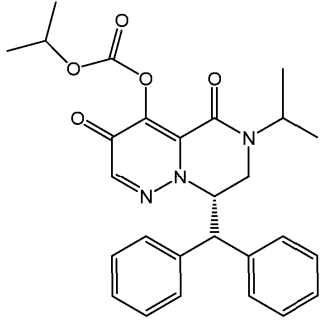
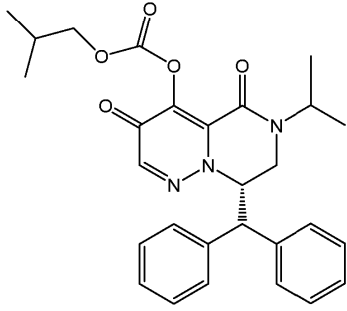
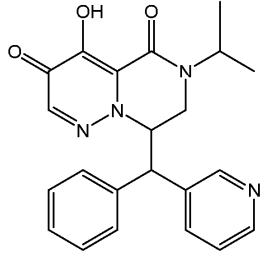
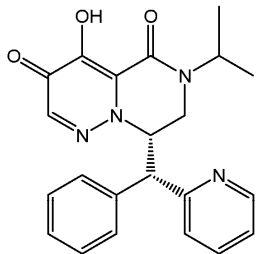
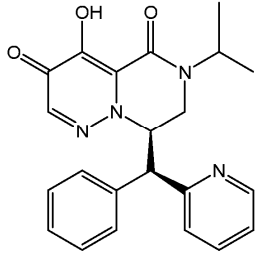
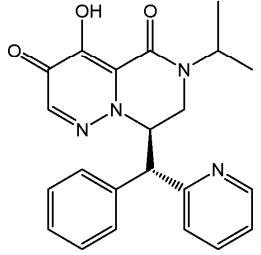
	115-D	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 390
	116	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 376
	117	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 404

	118	Пр. 11	M+H: 474
	119	Пр. 11	M+H: 486
	120	Пр. 11	M+H: 502
	121	Пр. 21	M+H: 434
	122	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 404

	123	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 404
	124	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 404
	125	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 7	M+H: 404
	126	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 432

	127	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 405
	127-A	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 405
	127-B	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 405
	127-C	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 405

	127-D	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 405
	128	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 363
	131	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 363
	132	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 391

	133	Пр. 11	M+H: 476
	134	Пр. 11	M+H: 490
	135	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 391
	136	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 391
	137	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 391
	138	Пр. 6 (способ 2) и Пр. 21 (стадия 4)	M+H: 391

Пример 25. Анализ противовирусной активности в отношении гриппа.

Клетки карциномы легких человека A549 (ATCC, Manassas, VA) высевали с плотностью 5×10^4 клеток/мл (по 5×10^3 клеток на лунку) в среде для анализа (среда Хэма F12 с добавлением 0,3% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 1% пенициллина/стрептомицина (все производства Mediatech, Manassas, VA) и 1% ДМСО (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) в черные 96-луночные планшеты. В альтернативном варианте клетки Мадин-Дарби эпителия почки собаки (Madin-Darby canine kidney epithelial cells (MDCK, ATCC)) высевали с плотностью 1×10^5 клеток/мл (по 1×10^4 клеток на лунку) в среде для анализа (DMEM с добавлением 0,3% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и 1% ДМСО) в 96-луночные планшеты. Через 24 ч к клеткам добавляли разведенные тестируемые соединения и проводили инкубирование в течение еще 24 ч. Клетки инфицировали штаммом вируса гриппа A549_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) в дозе 250 МЕ на лунку и инкубировали в течение 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Супернатант клеточной культуры отбирали и добавляли к клеткам 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеллиферил)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ MES, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). После инкубации в течение 45 мин при 30°C реакции останавливали путем добавления 150 мкл стоп-раствора (100 мМ глицина, pH 10,5, 25% этанола, все производства Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряли с помощью многофункционального ридера для планшетов Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA) с фильтрами возбуждения и эмиссии 355 и 460 нм соответственно. Цитотоксичность неинфицированных параллельных культур определяли путем добавления 10 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию измеряли с помощью многофункционального ридера для планшетов Victor X3.

Соединения формулы (I) являются активными в указанном исследовании, как отмечено в табл. 2, в которой "А" указывает на значение EC₅₀ < 20 мкМ, "В" указывает на значение EC₅₀, которое ≥ 20 мкМ и < 100 мкМ, а "С" указывает на значение EC₅₀ ≥ 100 мкМ.

Таблица 2

№	% ингибирования	№	% ингибирования	№	% ингибирования
1	A	9-A	A	18	A
1-A	A	9-B	A	18-A	A
1-B	A	10	A	18-B	A
5	A	12	A	19	A
5-A	A	12-A	A	20	A
5-B	A	12-B	A	21	A
6	A	13	A	21-A	A
6-A	A	13-A	A	21-B	A
6-B	A	13-B	A	22	A
7	A	14	A	23	A
7-A	A	14-A	A	24	A
7-B	A	16	A	25	A
8	A	17	A	26	A
9	A	17-B	A	27	A

28	A	58-A	A	90	A
29	A	59-A	A	91-A	B
30	B	60	A	92-A	A
31	A	61	A	93-A	A
32	A	62	A	94-A	B
33-A	A	63	A	95-A	A
33-B	A	63-A	A	96-A	A
34	A	63-B	A	97-A	A
35-A	A	64	A	98-A	A
35-B	A	65-A	A	99	B
36	A	66-A	A	100	A
36-B	A	67-A	A	101	B
37-A	A	68-A	A	102	B
38	A	68-B	A	103	B
39	A	69-A	A	104	A
39-A	A	70-A	A	105	B
39-B	A	71	B	105-A	A
40	A	71-A	A	105-B	A
41	A	71-B	A	105-C	A
41-A	A	72-A	A	105-D	B
42	A	73-A	A	106-A	A
42-A	A	73-B	A	107-A	B
42-B	B	74-A	A	107-B	B
45	A	75-A	A	108-A	B
45-A	A	76-A	A	108-B	B
45-B	B	78	A	109	A
46-A	A	79-A	A	109-A	A
46-B	B	80-A	A	109-B	A
47	A	81-A	A	109-C	A
48	A	81-B	B	109-D	A
49	A	82-A	A	110-A	A
50	A	83	A	111	C
51	A	83-A	A	112	A
51-A	A	83-B	B	113-A	A
52	A	84-A	A	113-B	B
52-A	A	85-A	B	114	A
52-B	A	86-A	A	114-A	A
53-A	A	87-A	A	114-B	A
54	B	88-A	A	115	A
55	B	89	A	115-A	A
56	A	89-A	A	115-B	A
57	A	89-B	A	115-C	A
115-D	A	124	A	129	A
116	A	125	A	130	A
117	A	126	A	131	A
118	A	127	A	132	A
119	A	127-A	A	133	A
120	A	127-B	A	134	A
121	A	127-C	A	135	A
122	A	127-D	A	138	A
123	A	128	A		

Пример 26. FRET-анализ ингибирования эндонуклеазной активности кислой полимеразы (EN PA).

FRET-анализ ингибирования EN PA проводили с использованием 19-нуклеотидного синтетического олигонуклеотидного субстрата: 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ ID NO: 1). При расщеплении РНК флуоресцентная группа FAM отделяется от гасителя флуоресценции BHQ. Указанная последовательность PA, используемая для продукции активного фермента, получена из одного из многочисленных штаммов вируса гриппа типа А (например, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). Полноразмерный рекомбинантный белок был экспрессирован в бакуловирусном векторе в клетках насекомого. В этом исследовании использовали полноразмерную эндонуклеазу кислой полимеразы (EN PA) в эффективной концентрации от 1 до 10 нМ вместе с 50 нМ FRET-зонда при конечном объеме расщепляющего буфера (20 мМ Трис pH 8, 100 мМ NaCl, 5% глицерина, 10 мМ β-ME, 0,01% Tween-20, 2 мМ MnCl₂), составляющем 20 мл.

Соединения, описанные в настоящем документе, вносили в 384-луночный черный полипропиленовый планшет. Флуоресценцию измеряли в непрерывном режиме до 30 мин с помощью многофункционального счетчика Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (возбуждение: 485 нм; эмиссия: 535 нм). Измеренное значение IC₅₀ определяют как концентрацию, при которой флуоресценция составляет 50% от флуоресценции неингибированного контрольного образца (ДМСО). Значение IC₅₀ рассчитывали путем приближения данных сигмоидальным уравнением

$$Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50}),$$

в котором Y соответствует относительной активности фермента в процентах; Max представляет собой максимальную активность фермента в присутствии ДМСО; Min представляет собой ингибированную активность при насыщающей концентрации соединения; и X соответствует концентрации соединения. Указанные значения IC₅₀ были получены из среднего значения как минимум по двум независимым экспериментам.

Соединения формулы (I) являются высокоактивными, как отмечено в табл. 3, в которой "А" указывает на значение IC₅₀ < 250 нМ, "В" указывает на значение IC₅₀, которое ≥ 250 нМ и < 1000 нМ, а "С" указывает на значение IC₅₀ ≥ 1000 нМ.

Таблица 3

№	Активность	№	Активность	№	Активность	№	Активность
1	A	12-D	B	26	A	42-B	B
1-A	A	12-E	A	27	A	43	A
1-B	B	13	A	28	A	44	A
2	A	13-A	A	29	A	45	A
3	A	13-B	B	30	A	45-A	A
4	A	14	A	31	A	45-B	A
5	A	14-A	A	32	A	46-A	A
5-A	A	14-B	A	33-A	A	46-B	A
5-B	B	15	C	33-B	A	47	A
6	A	16	B	34	A	48	A
6-A	A	17	A	35-A	A	49	A
6-B	B	17-A	A	35-B	B	50	A
7	A	17-B	A	36	A	51	A
7-A	A	18	A	36-B	C	51-A	A
7-B	A	18-A	A	37-A	A	52	A
8	A	18-B	A	38	A	52-A	A
9	A	19	A	39	A	52-B	A
9-A	A	20	A	39-A	A	53-A	A
9-B	A	21	A	39-B	B	54	A
10	A	21-A	A	40	A	55	A
11	A	21-B	A	41	A	56	A
12	A	22	A	41-A	A	57	A
12-A	A	23	A	41-B	B	58-A	A
12-B	A	24	A	42	A	59-A	A
12-C	A	25	A	42-A	A	60	A

61	A	82-A	A	104	A	115-B	A
62	A	82-B	B	105	A	115-C	A
63	A	83	A	105-A	A	115-D	C
63-A	A	83-A	A	105-B	A	116	A
63-B	B	83-B	B	105-C	B	117	A
64	A	84-A	A	105-D	C	118	B
65-A	A	85-A	C	106-A	A	119	A
66-A	A	86-A	A	107-A	A	120	A
67-A	A	87-A	A	107-B	A	121	A
68-A	A	88-A	B	108-A	A	122	A
68-B	B	89	A	108-B	A	123	A
69-A	A	89-A	A	109	A	124	B
70-A	A	89-B	A	109-A	A	125	A
71	B	90	A	109-B	A	126	A
71-A	A	91-A	C	109-C	A	127	A
71-B	A	92-A	A	109-D	B	127-A	A
72-A	A	93-A	A	110-A	A	127-B	A
73-A	A	94-A	C	111	B	127-C	B
73-B	B	95-A	A	112	B	127-D	B
74-A	A	96-A	A	113-A	A	128	A
75-A	A	97-A	A	113-B	B	129	A
76-A	A	98-A	A	114	A	131	A
78	A	99	A	114-A	A	132	A
79-A	A	100	A	114-B	C	133	C
80-A	A	101	A	115	A	134	C
81-A	A	102	A	115-A	C	135	A
81-B	A	103	A			138	A

Пример 27. Исследование вируса гриппа типа В.

Вирусы: штаммы вируса гриппа В/Malaysia/2506/2004 и В/Victoria/504/2000 были получены в Virapur (San Diego, CA). Указанные вирусы были предварительно оттитрованы в Virapur на клетках MDCK с применением метода TCID₅₀.

Линии клеток человека: клетки карциномы легких человека A549 были получены в ATCC (Manassas, VA, cat# CCL-185), и их культивировали в среде Хэма F12 с добавлением 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% HEPES, 1% заменимых аминокислот и 1% глутамина (все производства Mediatech, Manassas, VA). Клетки A549 содержали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂.

Исследование нейраминидазы вируса гриппа, основанное на интенсивности флуоресценции: определение EC₅₀ и CC₅₀, основанное на интенсивности флуоресценции, проводили посредством нижеследующей процедуры. За 24 ч до инфицирования клетки A549 в культуральной среде для анализа (среда Хэма F12 с добавлением 0,3% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% HEPES, 1% заменимых аминокислот и 1% глутамина) высевали с плотностью 1 × 10⁵ клеток/мл (1 × 10⁴ клеток на лунку) в белые 96-луночные планшеты. В день инфицирования к клеткам добавляли серийно разведенные соединения. Клетки инфицировали штаммами вируса В/Malaysia/2506/2004 или В/Victoria/504/2000 в дозе 500 ME/лунка и инкубировали в течение 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Супернатант клеточной культуры отбирали и добавляли к клеткам 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеллиферил)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ MES, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). После инкубации в течение 45 мин при 30°C реакции останавливали путем добавления 150 мкл стоп-раствора (100 мМ глицина, pH 10,5, 25% этанола, все производства Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряли с помощью многофункционального ридера для планшетов Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA) с фильтрами возбуждения и эмиссии 355 и 460 нм соответственно.

Исследование жизнеспособности клеток: для измерения жизнеспособности клеток применяли набор CellTiter-Glo Luminescent Cell Assay (Cat. #G7572) производства Promega. Планшеты для анализа были подготовлены к работе, как описано выше, и в каждую лунку добавляли реагент CellTiter-Glo (100 мкл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрировали с помощью многофункционального счетчика Perkin Elmer multilabel counter Victor3V. CC₅₀, концентрация соединения, требуемая для снижения числа жизнеспособных клеток на 50% по сравнению с величиной жизнеспособности необработанных контрольных клеток, рассчитывали по графику процентного снижения люминесценции в зависимости от концентраций лекарственного средства с помощью функции прогнозирования Microsoft Excel. Для всех протестированных соединений значения CC₅₀ были > 1 мкМ.

Соединения формулы (I) являются активными в указанном исследовании, как отмечено в табл. 4, в которой "А" указывает на значение EC₅₀ < 20 мкМ, "В" указывает на значение EC₅₀, которое ≥ 20 мкМ и < 100 мкМ, а "С" указывает на значение EC₅₀ ≥ 100 мкМ.

Таблица 4

№	Активность
6-A	A
7-A	A
21-A	A

№	Активность
39-A	A
41-A	A
68-A	A

№	Активность
76-A	A

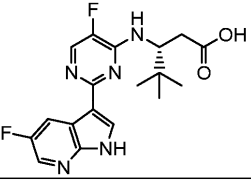
Пример 28. Комбинационные исследования.

За 24 ч до инфицирования клетки почечного эпителия собаки MDCK (ATCC, Manassas, VA) высевали в поддерживающей среде (культуральная среда DMEM с добавлением 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% заменимых аминокислот, 1% глутамина и 1% HEPES (все производства Mediatech, Manassas, VA) с плотностью 15×10^4 клеток/мл (15×10^3 клеток на лунку) в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном. В день инфицирования поддерживающую среду удаляли с клеток. Соединения серийно разводили в среде для анализа (культуральная среда MEM без фенолового красного с добавлением 0,3% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% заменимых аминокислот, 1% глутамина и 1% HEPES (все производства Mediatech, Manassas, VA) и 4 мкг/мл обработанного тозилфенилаланинхлорметилкетон (TPCK) трипсина (Affymetrix, Santa Clara, CA)) и добавляли к клеткам. Для определения лекарственных взаимодействий (синергии) одно соединение разводили по горизонтали, а второе соединение разводили по вертикали чтобы создать матрицу вида шахматной доски комбинаций соединений в различных концентрациях. Клетки инфицировали штаммом вируса гриппа A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) (Virapur, San Diego CA) с MOI (множественность заражения) от 0,001 до 0,05 и инкубировали в течение 3 дней при 37°C в атмосфере 5% CO₂. 100 мкл супернатанта клеточной культуры отбирали и к клеткам добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). После инкубирования в течение 10 мин при комнатной температуре измеряли люминесценцию с помощью многофункционального ридера для планшетов Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Цитотоксичность неинфицированных параллельных клеточных культур определяли в то же время. Лекарственные взаимодействия рассчитывали с помощью прибора MacSynergy™ II, разработанного M.N. Prichard и C. Shipman Jr. (Prichard M.N. et al., *Antiviral Res.* (1990) 14(4-5):181-205).

Указанные объемы синергии (положительные значения объема) или антагонизма (отрицательные значения объемов) представляют собой относительное количество синергизма или антагонизма на изменение в концентрациях двух лекарственных средств. Объемы синергии или антагонизма определяли на основе модели независимости BLISS. В этой модели значения объемов синергии, составляющие менее -25, указывают на антагонистические взаимодействия, значения объемов в диапазоне -25-25 указывают на аддитивное поведение, значения объемов в диапазоне 25-100 указывают на синергическое действие, а значения объемов >100 указывают на выраженное синергическое действие. Определение аддитивного, синергического и выраженного синергического действия *in vitro* может быть применимо для прогнозирования положительного терапевтического эффекта от введения комбинаций соединений инфицированным пациентам *in vivo*.

Значения объемов синергии для указанных комбинаций приведены в табл. 5.

Таблица 5

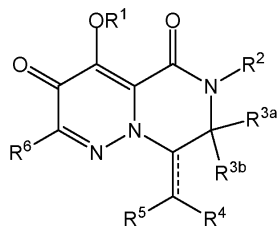
Соединение 1	Соединение 2	Класс Соединения 2	Объем синергии (мкМ ² %)	Наблюдаемый результат
6-A	Осельтамивир	Ингибитор нейраминидазы	233	выраженно синергический
114-A	Осельтамивир	Ингибитор нейраминидазы	205	выраженно синергический
6-A	Занамивир	Ингибитор нейраминидазы	217	выраженно синергический
114-A	Занамивир	Ингибитор нейраминидазы	127	выраженно синергический
6-A	Ланинамивир	Ингибитор нейраминидазы	276	выраженно синергический
6-A	Перамивир	Ингибитор нейраминидазы	308	выраженно синергический
114-A	Перамивир	Ингибитор нейраминидазы	100	выраженно синергический
6-A	Амантадин	Ингибитор M2-канала	22.5	аддитивный
114-A	Амантадин	Ингибитор M2-канала	86	умеренно синергический
6-A	Римантадин	Ингибитор M2-канала	4.6	аддитивный
114-A	Римантадин	Ингибитор M2-канала	45	синергический
6-A	Рибавирин	Ингибитор полимеразы	109	выраженно синергический
114-A	Рибавирин	Ингибитор полимеразы	55	умеренно синергический
6-A	Фавипиравир (Т-705)	Ингибитор полимеразы	185	выраженно синергический
114-A	Фавипиравир (Т-705)	Ингибитор полимеразы	132	выраженно синергический
6-A		Ингибитор полимеразы	440	выраженно синергический
6-A	21-A	Ингибитор РА	4.1	аддитивный
6-A	Консенсус интерферон альфа ⁺	Иммуномодулятор	70	умеренно синергический

⁺получен в Three Rivers Pharmaceuticals, LLC.

Кроме того, несмотря на то что вышеприведенное было с некоторыми подробностями описано посредством иллюстраций и примеров, представленных для большей ясности и понимания, специалистам в данной области техники будет понятно, что без отступления от сущности настоящего описания могут быть осуществлены многочисленные и разнообразные модификации. Поэтому следует четко понимать, что формы, раскрытые в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего описания, а напротив, они предназначены для охвата всех модификаций и альтернативных вариантов, включенных в истинный объем и сущность настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) имеет структуру



(I)

в которой ----- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

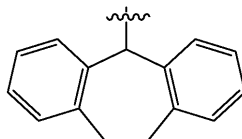
R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного C₁₋₄ алкила, -C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)-O-(C=O)-Y¹ и -(CH₂)-O-(C=O)-O-Y¹;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного 3-18-членного гетероциклила, необязательно замещенного C₃₋₁₀ циклоалкил(C₁₋₆ алкила) и необязательно замещенного C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкила);

R^{3a} и R^{3b} представляют каждый собой водород;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₆₋₁₄ арила, необязательно замещенного C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкила) и необязательно замещенного 4-14-членного гетероарила, при условии, что по меньшей мере один из R⁴ и R⁵ не представляет собой водород; или

R⁴ и R⁵ объединены с углеродом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный



или необязательно замещенный трициклический 10-18-членный гетероциклил;

R⁶ представляет собой водород;

Y¹ выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного C₆₋₁₄ арила, необязательно замещенного 4-14-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-18-членного гетероциклила, монозамещенной аминогруппы и -CH(R⁷)NHR⁸; и

R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C₁₋₄ алкил,

когда группа является замещенной, указанная группа замещена одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₄ арила, 5-6-членного гетероарил(C₁₋₆ алкила), C₁₋₆ алкокси, циано, галогена, нитро, amino и гидрокси, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₄ арил, 5-6-членный гетероарил(C₁₋₆ алкил) и C₁₋₆ алкокси каждый независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-14-членного гетероарила, 3-18-членного гетероциклила, ацила, циано, галогена и C-амидо,

где каждый гетероарил содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и

каждый гетероциклил содержит один-пять гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой водород.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₄ арил.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный C₆₋₁₄ арил представляет собой необязательно замещенный фенил.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₄ арил(C₁₋₆ алкил).

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой необязательно замещенный 4-14-членный гетероарил.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный 4-14-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный имидазол или необязательно замещенный пиразол.

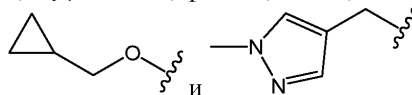
8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой необязательно замещенный C₆₋₁₄ арил.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где обязательно замещенный C_{6-14} арил представляет собой обязательно замещенный фенил.

10. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой обязательно замещенный C_{6-14} арил(C_{1-6} алкил).

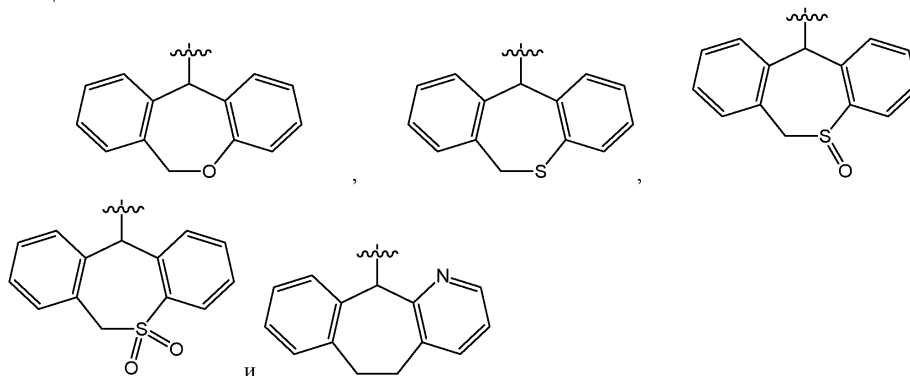
11. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой обязательно замещенный 4-14-членный гетероарил.

12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 и R^5 представляет собой фенил, замещенный одной или несколькими группами, выбранными из фтора, хлора, йода, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, гидрокси, C_{1-4} алкокси, фенила, циано, $NC-(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$,



13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 объединены с углеродом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный трициклический 10-18-членный гетероцикл.

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где обязательно замещенный трициклический гетероцикл представляет собой обязательно замещенный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из



15. Соединение по п.13 или 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный трициклический 10-18-членный гетероцикл замещен одной или несколькими группами, выбранными из фтора, хлора, йода и C_{1-4} алкила.

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

17. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой обязательно замещенный C_{1-6} алкил.

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, где обязательно замещенный C_{1-6} алкил представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

19. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой обязательно замещенный C_{6-14} арил(C_{1-6} алкил).

20. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

22. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(=O)Y^1$, $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$ или $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$.

23. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(=O)Y^1$.

24. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(=O)-O-Y^1$.

25. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$.

26. Соединение по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$.

27. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой обязательно замещенный C_{1-6} алкил.

28. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой обязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил.

29. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой обязательно замещенный C_{6-14} и арил.

30. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой необязательно замещенный 4-14-членный гетероарил.

31. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой необязательно замещенный 3-18-членный гетероцикл.

32. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой монозамещенную аминогруппу.

33. Соединение по любому из пп.22-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1 представляет собой $-CH(R^7)NHR^8$.

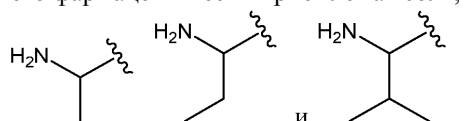
34. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой водород.

35. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

36. Соединение по любому из пп.33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой водород.

37. Соединение по любому из пп.33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

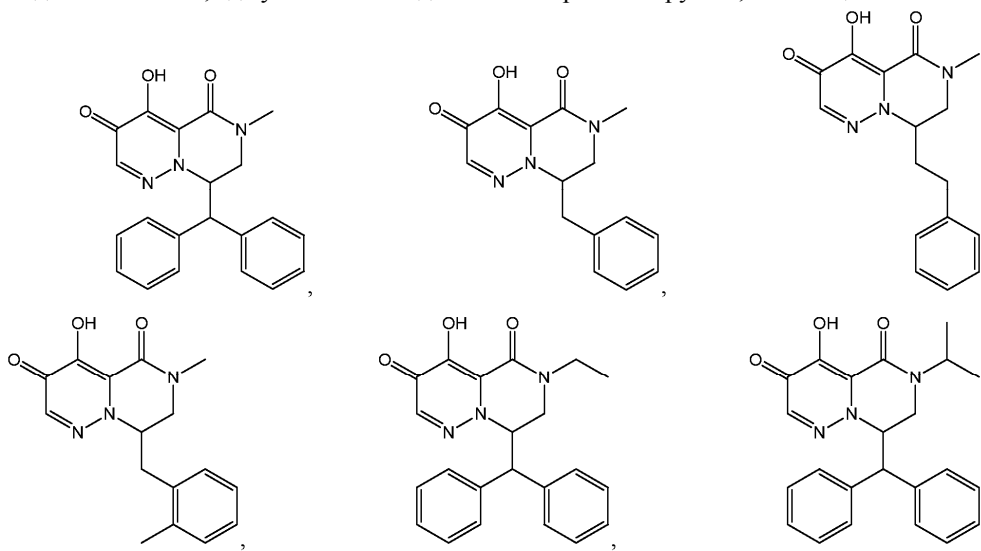
38. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, где $-CH(R^7)NHR^8$ выбран из

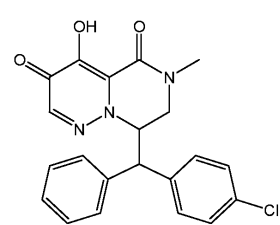
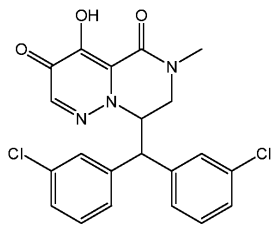
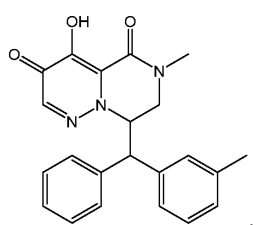
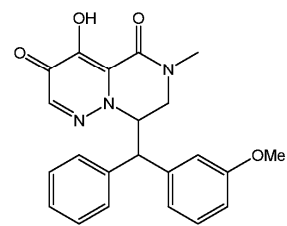
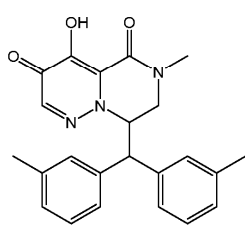
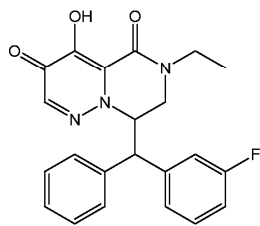
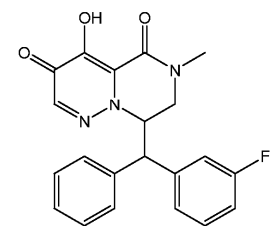
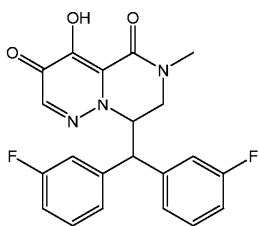
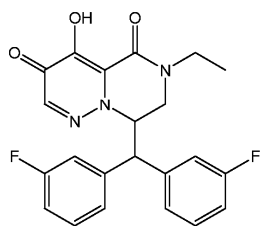
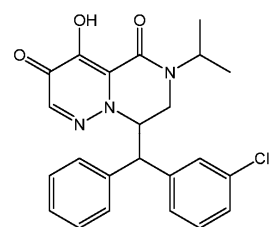
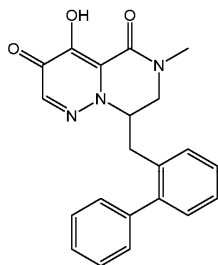
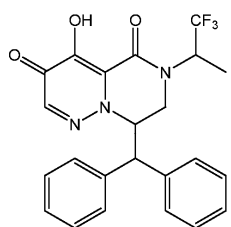
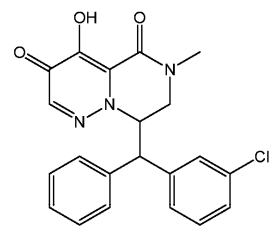
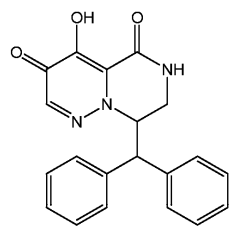
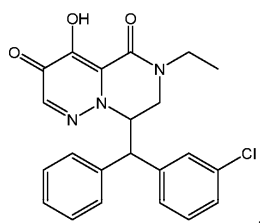


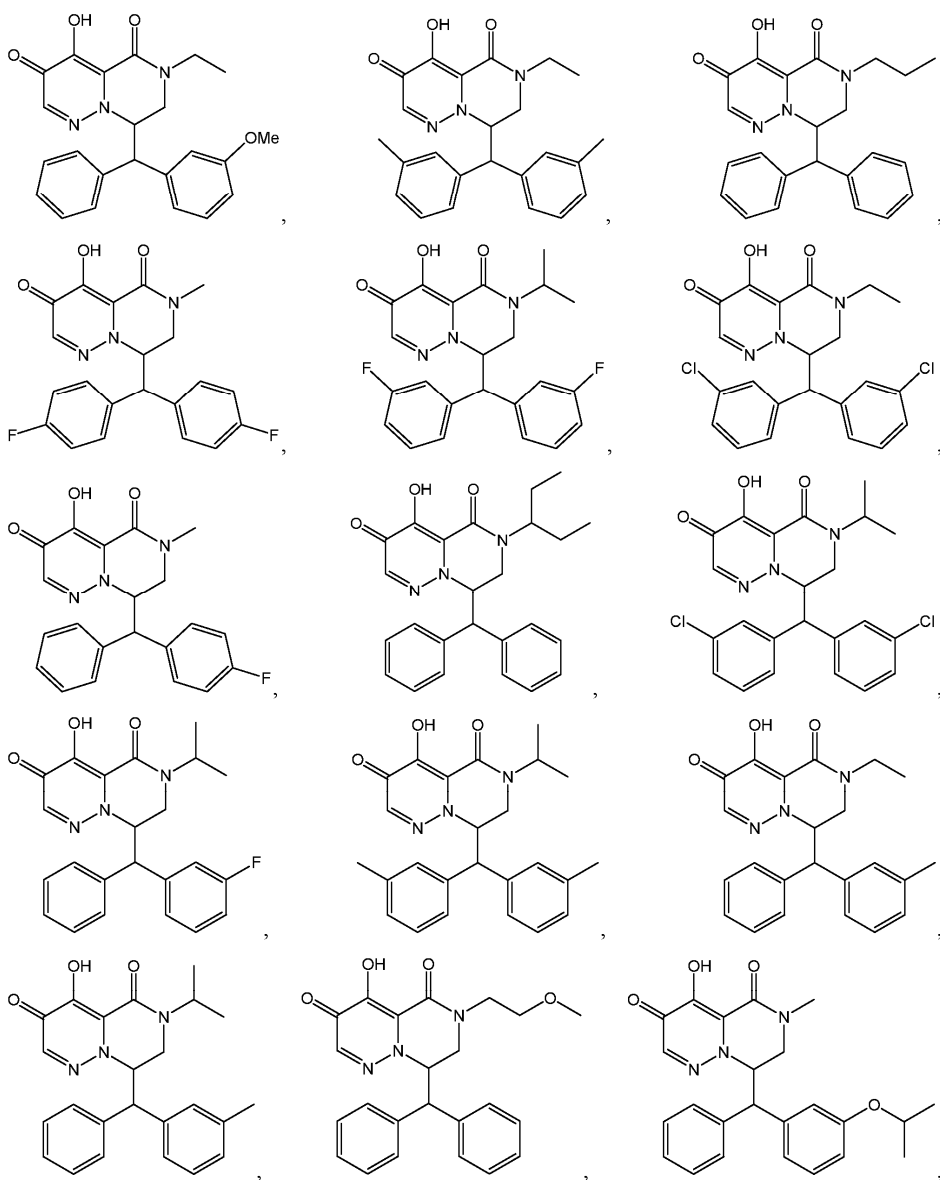
39. Соединение по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где ----- представляет собой одинарную связь.

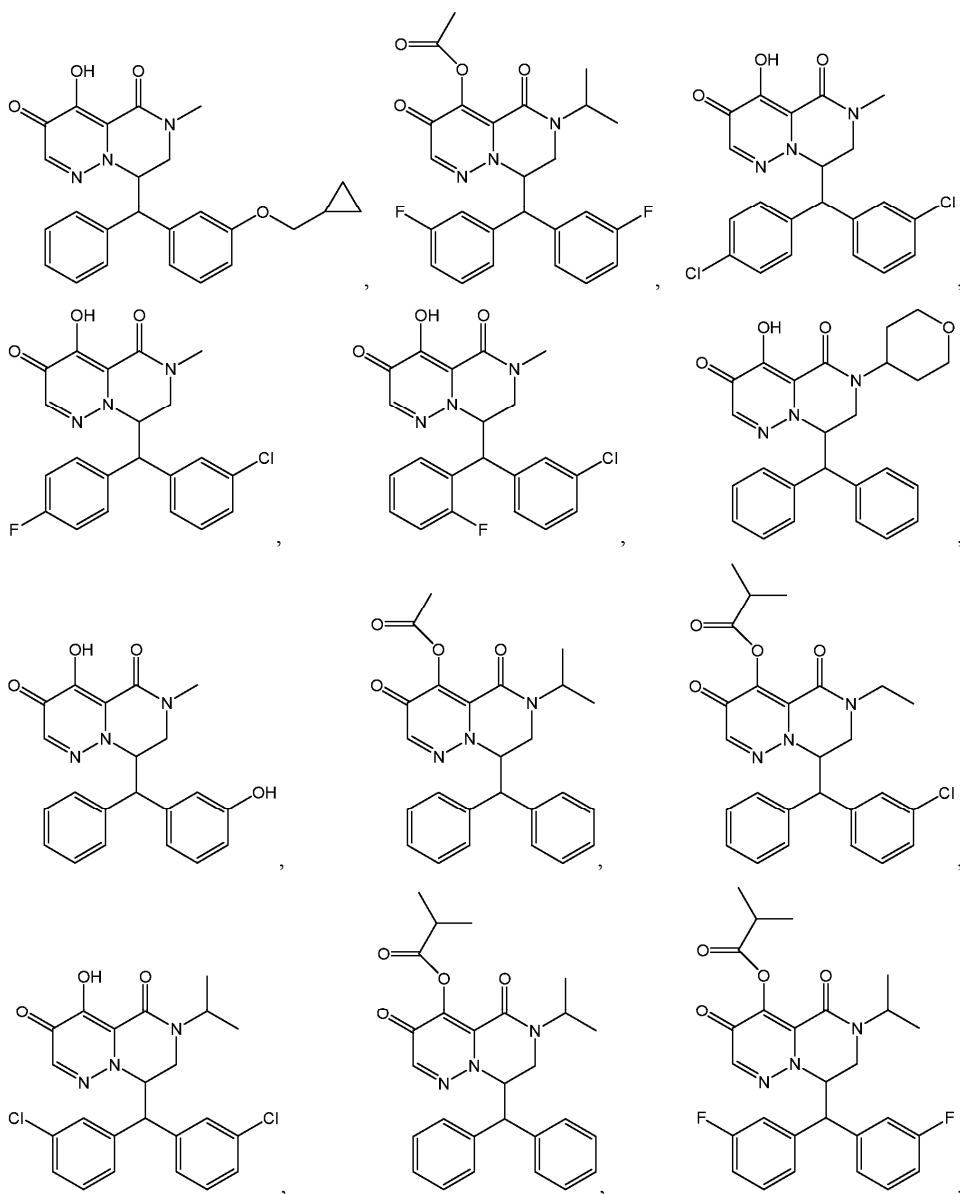
40. Соединение по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где ===== представляет собой двойную связь.

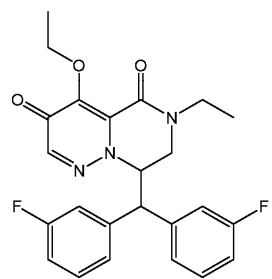
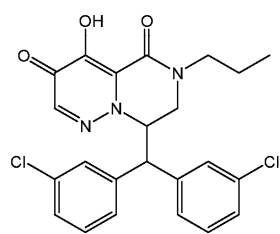
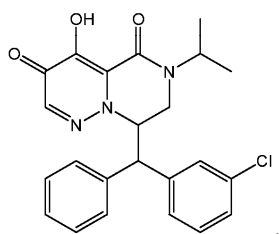
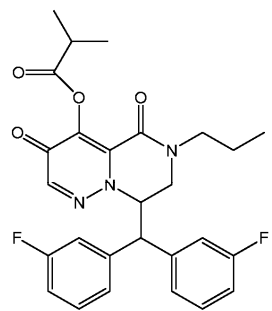
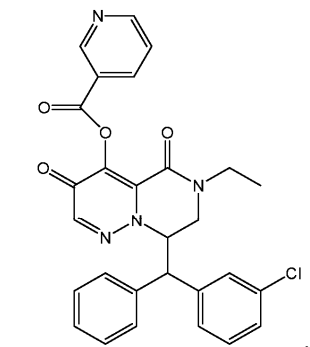
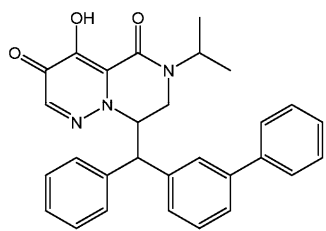
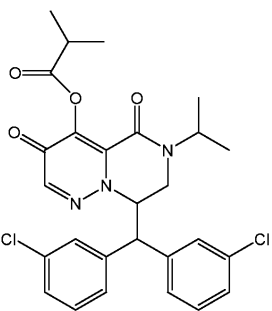
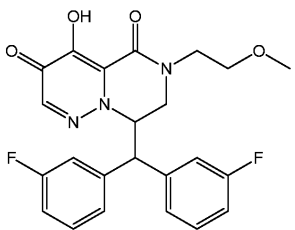
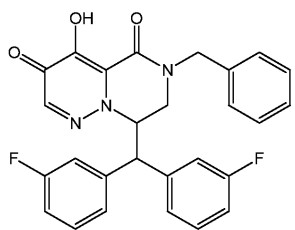
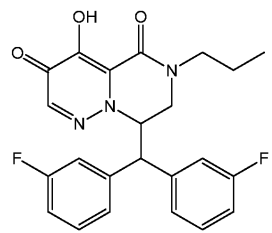
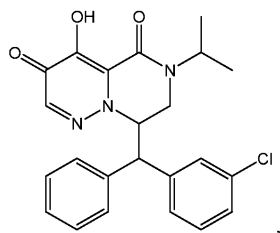
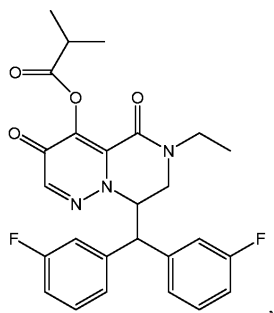
41. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

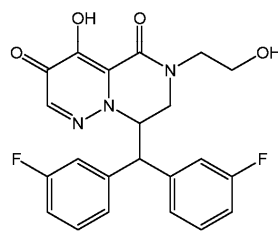
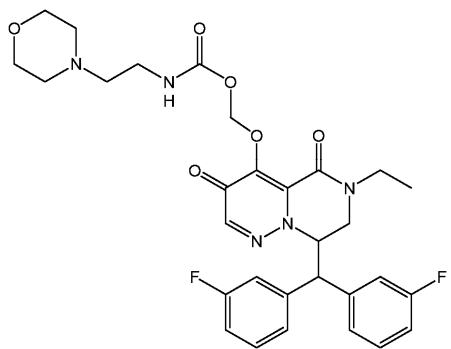
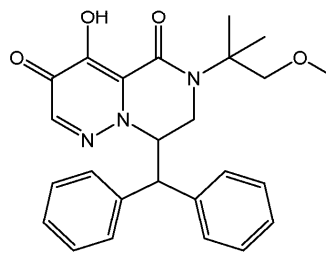
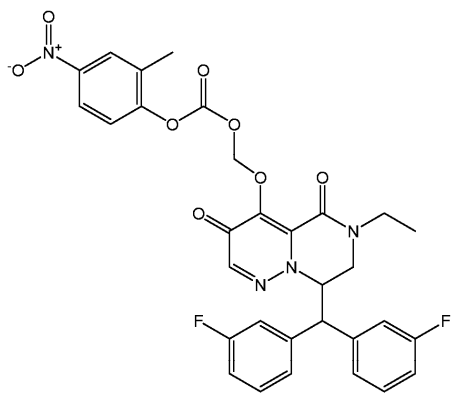
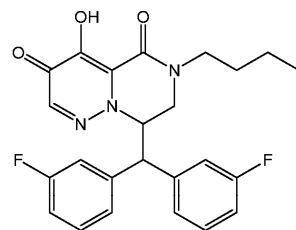
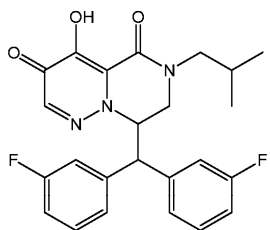


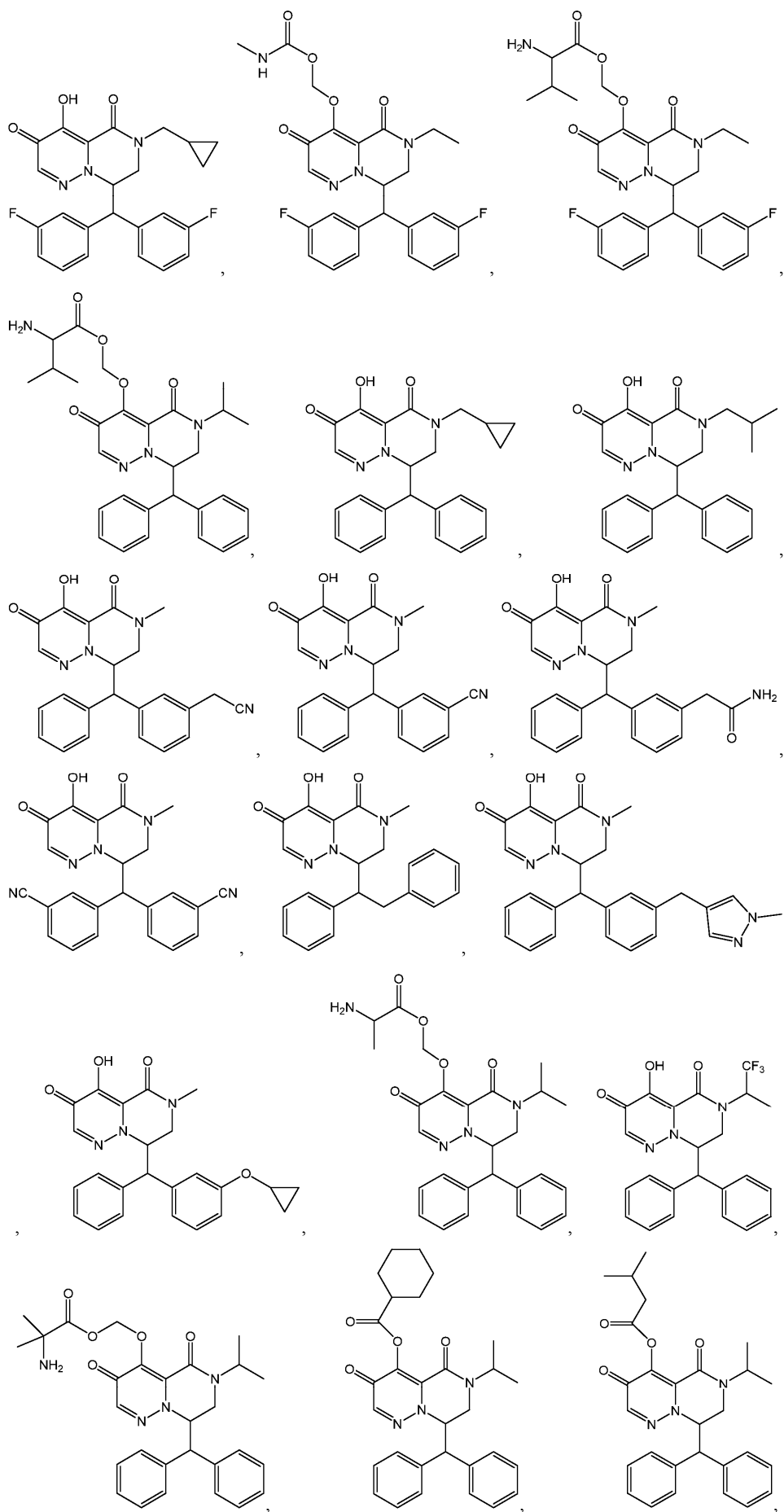


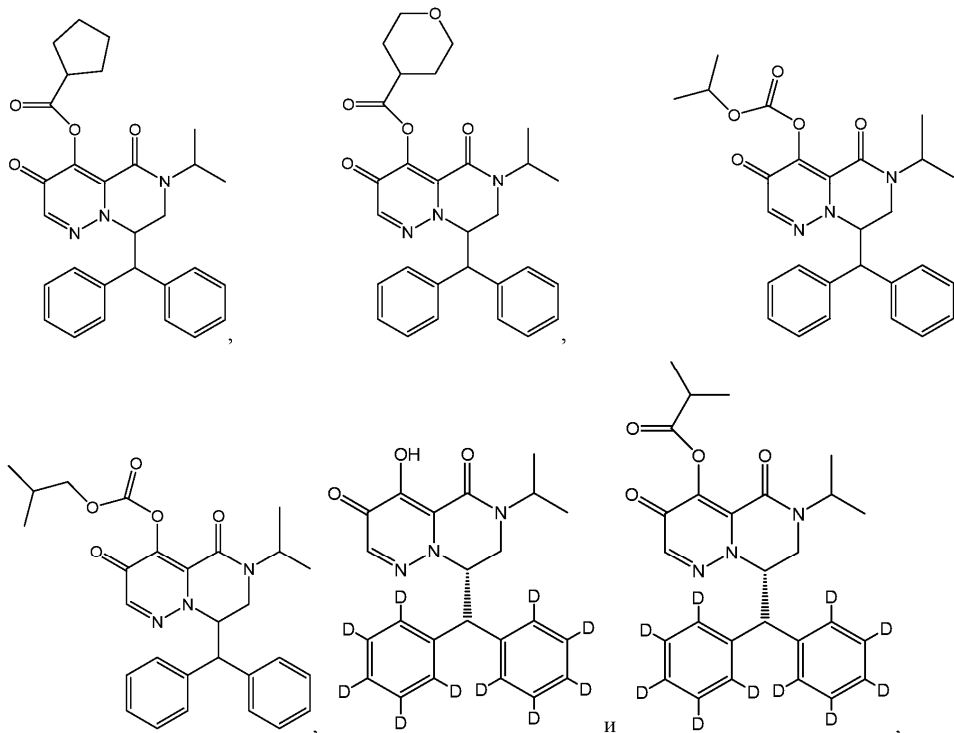






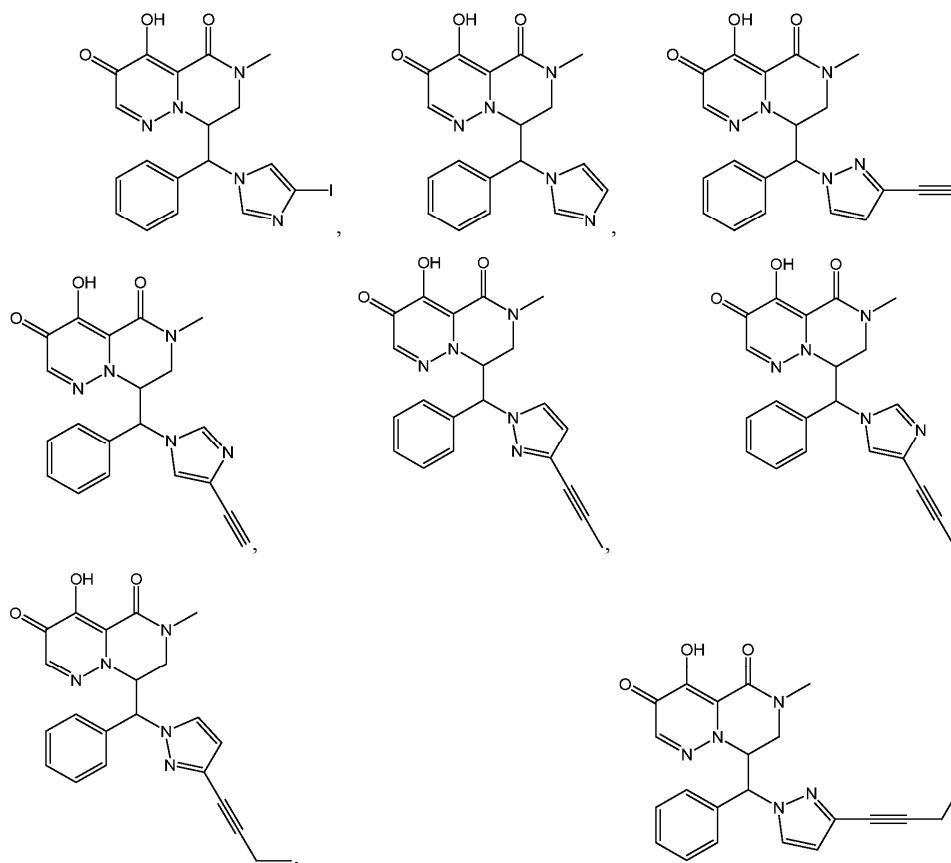


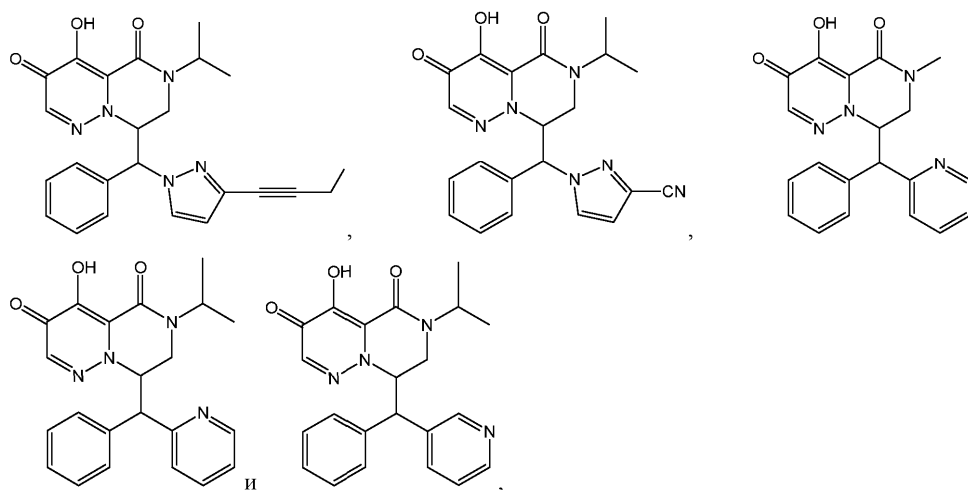




и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

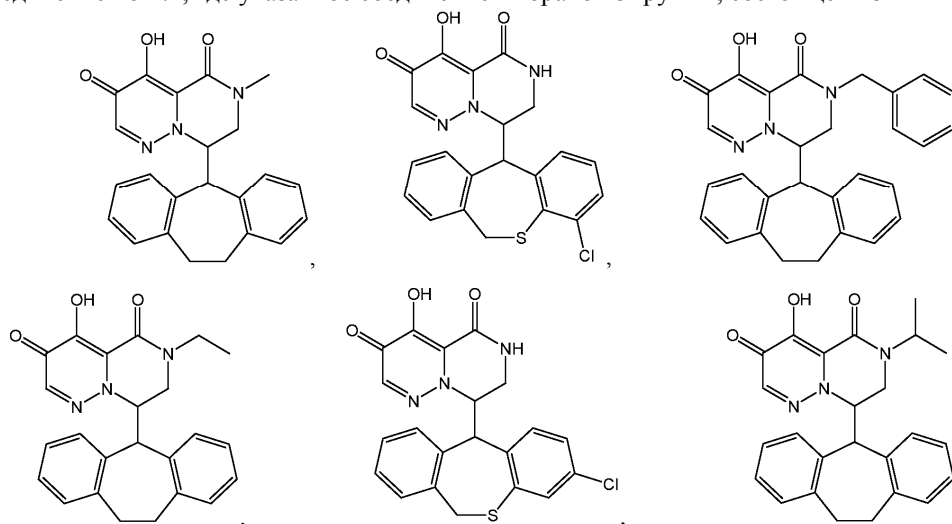
42. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

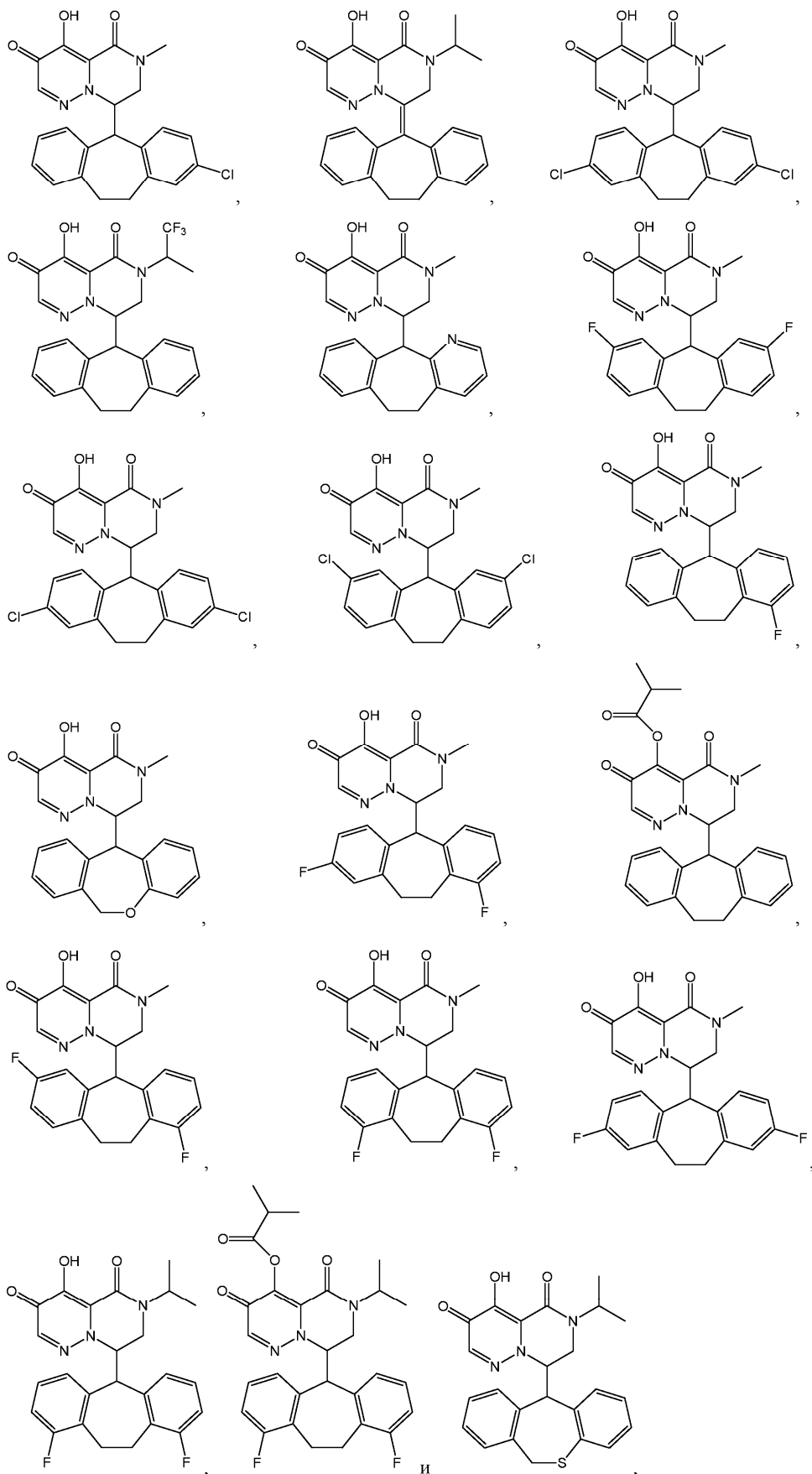




и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

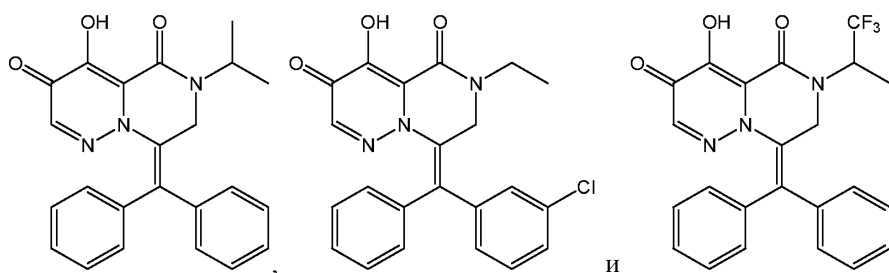
43. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из





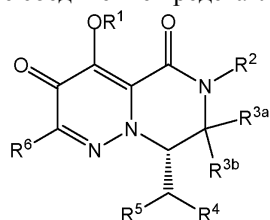
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

44. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



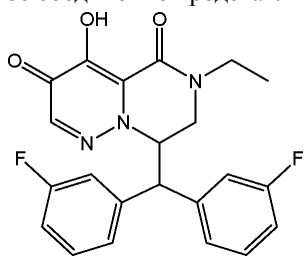
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

45. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



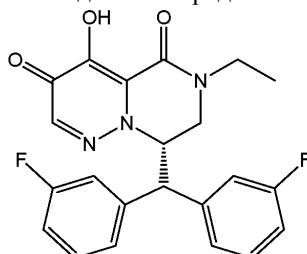
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

46. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



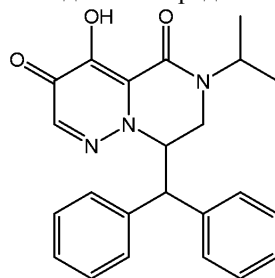
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

47. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



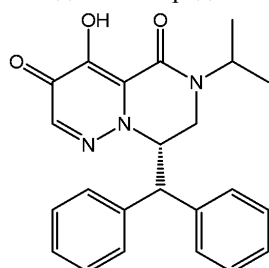
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

48. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



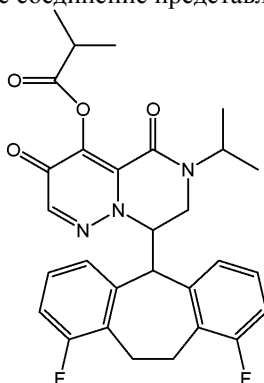
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

49. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



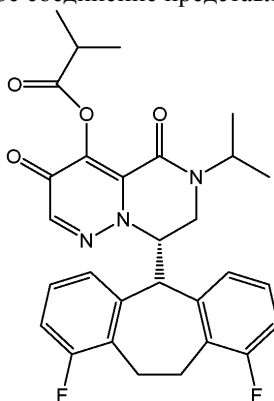
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

50. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



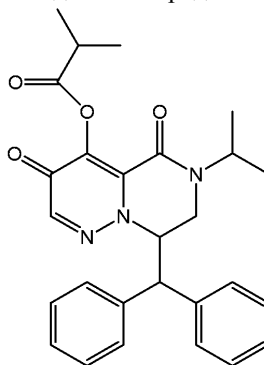
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

51. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



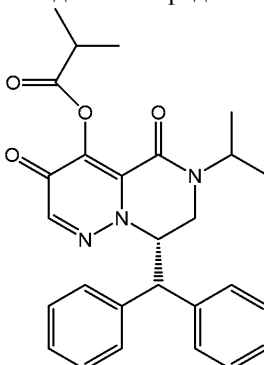
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

52. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



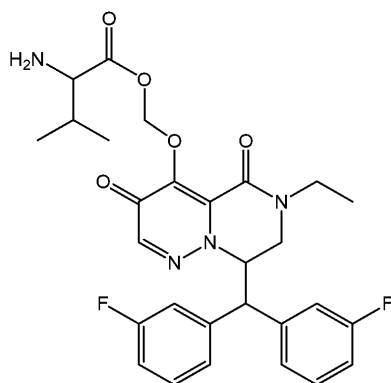
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

53. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



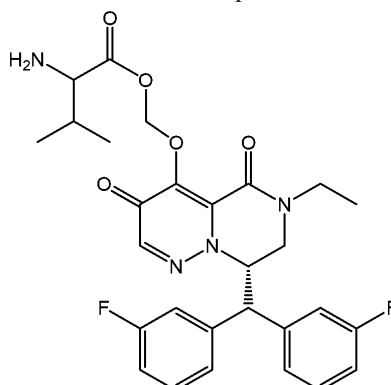
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

54. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



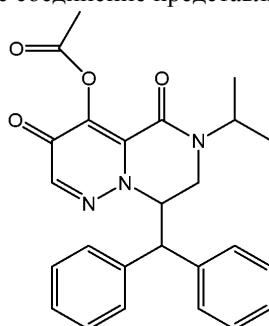
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

55. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой



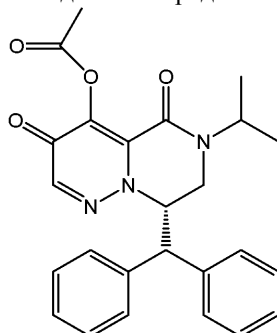
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

56. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой



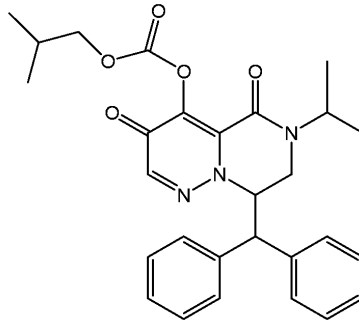
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

57. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой



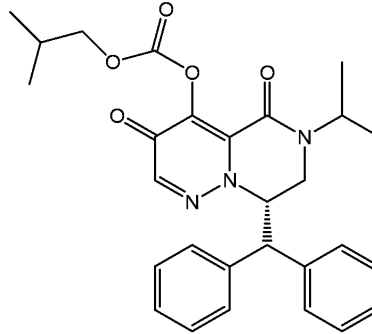
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

58. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой



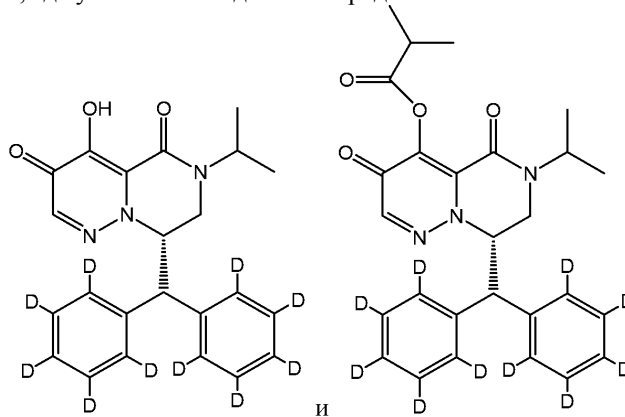
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

59. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

60. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных соединений.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

62. Способ облегчения или лечения ортомиксовирусной инфекции, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, страдающему ортомиксовирусной инфекцией.

63. Способ ингибирования репликации ортомиксовируса, включающий приведение клетки субъекта, инфицированного указанным ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ облегчения или лечения ортомиксовирусной инфекции, включающий приведение клетки субъекта, инфицированного указанным ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемой соли.

65. Способ ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, включающий приведение активного центра эндонуклеазы вируса гриппа в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемой соли.

66. Способ по любому из пп.62-64, где указанная ортомиксовирусная вирусная инфекция представляет собой грипп.

67. Способ по любому из пп.62-64, где указанная ортомиксовирусная вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа и где способ дополнительно включает введение одного или нескольких агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибитора нейраминидазы, ингибитора белка M2, ингибитора полимеразы и ингибитора PB2.

68. Способ по любому из пп.62-64, где указанная ортомиксовирусная вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа и где способ дополнительно включает введение одного или нескольких агентов, выбранных из группы, состоящей из амантадина, римантадина, занамивира, осельтамивира, перамивира, ланинамивира, ланинамивира октаноата, фавипиравира, ADS-8902 (амантадин HCl/осельтамивир/рибавирин, Adamas Pharmaceuticals), иммуномодулятора, рибавирина, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановой кислоты и (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновой кислоты.

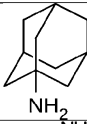
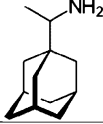
69. Способ по п.68, где указанные один или несколько агентов представляют собой осельтамивир.

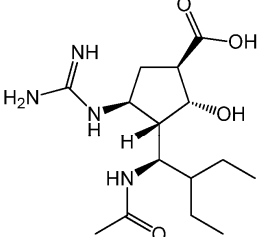
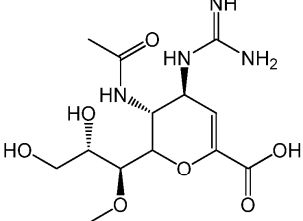
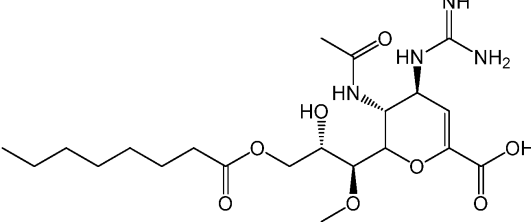
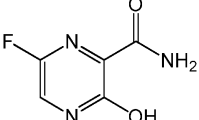
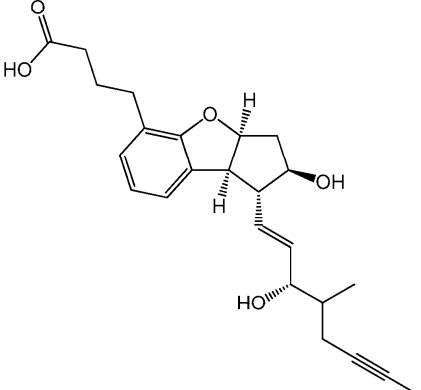
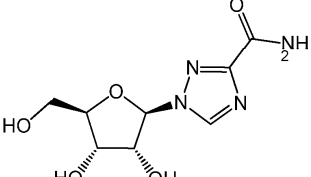
70. Способ по любому из пп.66-68, где грипп представляет собой грипп А.

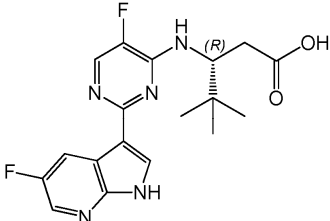
71. Способ по любому из пп.66-68, где грипп представляет собой грипп В или грипп С.

72. Способ по любому из пп.66-68, где грипп выбран из группы, состоящей из H1N1, H3N2, H5N1 и H7N9.

73. Способ по любому из пп.66-68, где соединение по любому из пп.1-60 или его фармацевтически приемлемая соль являются эффективными против нескольких подтипов гриппа.

Название или № CAS	Название по IUPAC	Структура
Амантадин	адамантан-1-амин	
Римантадин	(<i>RS</i>)-1-(1-адамантил)этанамин	
Занамивир	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-гуанидино-3-(проп-1-ен-2-иламино)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-тригидроксипропил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-6-карбоновая кислота	
Осельтамивир	этил-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-амино-4-ацетамидо-3-(пентан-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилат	

Перамивир	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-ацетиламино-2-этилбутил]-4-(диаминометилиденамино)-2-гидроксициклопентан-1-карбоновая кислота	
Ланинамивир	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-ацетиламино-4-карбамимидамино-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота	
Ланинамивира октановат	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-ацетиламино-4-гуанидино-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-6-карбоновая кислота	
Фавипиравир	6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид	
Берапрост	4-[2-гидрокси-1-[(<i>F</i>)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,3a,8b-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[<i>b</i>][1]бензофуран-5-ил]бутановая кислота	
Рибавирин	1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-карбоксамид	

1422050-75-6	<p>(R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановая кислота</p>	
VX-787	<p>(2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота</p>	