



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.12.30

(21) Номер заявки
200800413

(22) Дата подачи заявки
2006.07.17

(51) Int. Cl. **C07K 5/12** (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСА
ГЕПАТИТА С**

(31) 60/702,195; 60/725,533; 60/789,800

(32) 2005.07.25; 2005.10.11; 2006.04.06

(33) US

(43) 2008.10.30

(86) PCT/US2006/027738

(87) WO 2007/015824 2007.02.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНТЕРМЬЮН, ИНК.; ЭРЕЙ
БИОФАРМА, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Сейверт Скот Д., Блат Лоренс М.,
Эндрюс Стивен В. (US), Мартин Пьер
(CH), Шумахер Андреас (DE), Барнет
Брэдли Р., Иэри С. Тод, Каус Роберт,
Керчер Тимати, Лью Вейдонг, Лион
Майкл, Никольс Пол, Ванг Бин,
Саммакиа Тэрек, Кеннеди Эприл,
Йанг Ютонг (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) TSANTRIZOS Y.S. ET AL.: "Macrocyclic inhibitors of the NS3 protease as potential therapeutic agents of hepatitis C virus infection". ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 42, no. 12, 28 March 2003 (2003-03-28),

pages 1356-1360, XP002278992, ISSN: 1433-7851, table 1; compound 4A, the whole document

WO-A2-2005037214

WO-A-2005010029

WO-A-0059929

GALGOCI M. ET AL.: "A convenient synthesis of methyl (Z)-1-carbamoyl-2-ethenylcyclopropanecarboxylate and (Z)-1-carbamoyl-2-ethenylcyclopropanecarboxylic acid". SYNTHETIC COMMUNICATIONS 1994 UNITED STATES, vol. 24, no. 17, 1994, pages 2477-2483, XP008072283, ISSN: 0039-7911, compound 2

BEAULIEU P.L. ET AL.: "Synthesis of (1R,2S)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid vinyl-ACCA derivatives: Key intermediates for the preparation of inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 22 JUL 2005, UNITED STATES, vol. 70, no. 15, 22 July 2005 (2005-07-22), pages 5869-5879, XP002415438, ISSN: 0022-3263, compound 13

BELOKON Y.N. ET AL.: "GENERAL METHOD FOR THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ANTI-DIASTEREOISOMERS OF BETA SUBSTITUTED L-2 AMINOBUTANOIC ACIDS VIA CHIRAL NICKEL-II SCHIFF'S BASE COMPLEXES OF DEHYDROAMINOBUTANOIC ACID X-RAY CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF THE NICKEL-II". JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, no. 8, 1990, pages 2301-2310, XP008072303, ISSN: 0300-922X, compound 1

(57) Настоящее изобретение предлагает соединения общих формул (I)-(IX), а также составы, включая фармацевтические составы, содержащие соединения согласно изобретению. Изобретение также предлагает способ ингибирования NS3/NS4 протеазной активности за счет контактирования NS3/NS4 протеазы с соединением или составом согласно настоящему изобретению, а также способы лечения, в том числе способы лечения вирусной инфекции гепатита С, фиброза печени или сниженной функции печени, где способы, как правило, включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединений или состава согласно изобретению.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, способам их синтеза, составам и способам лечения вирусной инфекции гепатита С (ВГС).

Описание уровня техники

Вирус гепатита С (ВГС) в США является самой распространенной хронической инфекцией, передаваемой через кровь. Хотя число новых заражений снизилось, количество хронических больных является значительным и по данным Центров по контролю за заболеваниями в США насчитывает приблизительно 3.9 млн (1.8%) инфицированных человек. Хроническое заболевание печени является десятой в списке лидирующих причин смертности среди взрослых в США и насчитывает приблизительно 25000 смертей ежегодно или приблизительно 1% от всех смертей. Исследования показывают, что 40% хронических заболеваний печени связаны с вирусом гепатита С, в результате это оценивается приблизительно в 8000-10000 смертей каждый год. Связанная с вирусом гепатита С конечная стадия заболевания печени является самой частой причиной пересадки печени среди взрослых.

За последнюю декаду антивирусная терапия хронического гепатита С динамично развивалась, показывая значительные улучшения в эффективности лечения. Тем не менее даже при комбинированном лечении, используя интерферон- α , конъюгированный с ПЭГ, в сочетании с рибавирином, у 40-50% пациентов лечение не оказывало действия, т.е. у пациентов отмечалось отсутствие лечебного эффекта или рецидив заболевания. Обычно для таких пациентов отсутствовала эффективная альтернатива лечения. В частности, пациенты с запущенным фиброзом или циррозом печени, выявляемые при биопсии, имеют значительный риск развития осложнений запущенных заболеваний печени, включая асцит, желтуху, варикозное кровотечение, энцефалопатию и прогрессирующее нарушение функции печени, также заметно возрастает риск гепатоцеллюлярной карциномы.

Широкая распространенность хронической формы вирусной инфекции гепатита С несет серьезные последствия для общественного здравоохранения, как отягощение хроническими заболеваниями печени в США в будущем. Данные, полученные в ходе национального обзора по здоровью и исследованию питания (NHANES III), указывают, что значительное увеличение числа заражений пришлось на конец 60-х - начало 80-х гг., в частности среди людей в возрасте от 20 до 40 лет. Подсчитано, что количество людей с застарелой формой вирусной инфекции ГС 20 лет и более может увеличиться в четыре раза за промежуток времени с 1990 по 2015 г. с 750000 до свыше 3 млн. Пропорциональное увеличение числа людей, инфицированных в течение 30 или 40 лет, могло быть даже больше. Поскольку риск хронических заболеваний печени, связанных с ВГС, имеет отношение к продолжительности заражения, риск цирроза постепенно увеличивается для людей, инфицированных более чем 20 лет, это приведет в результате к значительному увеличению заболеваний, связанных с циррозом, и смертности среди пациентов, инфицированных между 1965-1985 гг.

ВГС представляет собой вирус семейства флавивирусов с линейной молекулой РНК положительной полярности. Геном ВГС представлен одноцепочечной молекулой РНК протяженностью около 9500 нуклеотидов и содержит единственную открытую рамку считывания (ORF), несущую информацию о единственном большом полипротеине размером около 3000 аминокислотных остатков. В зараженных клетках этот полипротеин расщепляется на многочисленные участки клеточными и вирусными протеазами с образованием структурных и неструктурных (NS) протеинов вируса. В случае ВГС образование зрелых неструктурных протеинов (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) осуществляется двумя вирусными протеазами. Первая вирусная протеаза расщепляет связь NS2-NS3 полипротеина. Вторая вирусная протеаза представляет собой сериновую протеазу, содержащую N-концевой участок NS3 (далее именуемая как "NS3 протеаза"). NS3 протеаза опосредует все последующие реакции расщепления на участках ниже положения NS3 в полипротеине (т.е. участках, расположенных между С-окончанием NS3 и С-окончанием полипротеина). NS3 протеаза проявляет активность как в цис-положении при расщеплении участка NS3-NS4, так и в транс-положении для остальных NS4A-NS4B, NS4B-NS5A и NS5A-NS5B участков. Считается, что белок NS4A является многофункциональным полипротеином и способствует активности NS3 протеазы и возможно участвует в мембранной локализации NS3 и других вирусных репликационных компонентов. Очевидно, образование комплекса между NS3 и NS4A необходимо для процессов, опосредуемых NS3, и улучшает протеолитическую эффективность на всех участках, распознаваемых NS3. Протеаза NS3 также проявляет нуклеозид-трифосфатазную и РНК-хеликазную активность. NS5B представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу, вовлеченную в репликацию РНК ВГС.

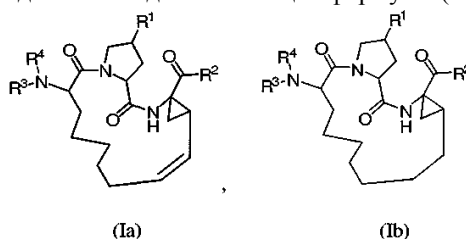
Литература.

METAVIR (1994), *Hepatology* 20: 15-20; Brunt (2000), *Hepatology* 31: 241-246; Alpini (1997), *J. Hepatol.* 27: 371-380; Baroni et al. (1996), *Hepatology* 23: 1189-1199; Czaja et al. (1989), *Hepatology* 10: 795-800; Grossman et al. (1998), *J. Gastroenterol. Hepatology* 13: 1058-1060; Rockey and Chung (1994), *J. Invest. Med.* 42: 660-670; Sakaida et al. (1998), *J. Hepatology* 28: 471-479; Shi et al. (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10663-10668; Baroni et al. (1999), *Liver* 19: 212-219; Lortat-Jacob et al. (1997), *J. Hepatology* 26: 894-903; Llorent et al. (1996), *J. Hepatology* 24: 555-563; U. S. Patent No. 5082659; европейская патентная заявка EP 294160; патент США № 4806347; Balish et al. (1992), *J. Infect. Diseases* 166: 1401-1403; Katayama et al. (2001), *J. Viral*

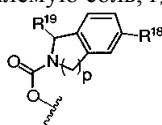
Hepatitis 8: 180-185; патент США № 5082659; патент США № 5190751; патент США № 4806347; Wandl et al. (1992), Br. J. Haematol. 81: 516-519; европейская патентная заявка № 294160; патент Канады № 1321348; европейская патентная заявка № 276120; Wandl et al. (1992), Sem Oncol. 19: 88-94; Balish et al. (1992), J. Infectious Diseases 166: 1401-1403; Van Dijk et al. (1994), Int. J. Cancer 56: 262-268; Sundmacher et al. (1987), Current Eye Res. 6: 273-276; патенты США № 6172046; 6245740; 5824784; 5372808; 5980884, опубликованные международные патентные заявки WO 96/21468; WO 96/11953; WO 00/59929; WO 00/66623; WO 2003/064416; WO 2003/064455; WO 2003/064456; WO 97/06804; WO 98/17679; WO 98/22496; WO 97/43310; WO 98/46597; WO 98/46630; WO 99/07733; WO 99/07734, WO 00/09543; WO 00/09558; WO 99/38888; WO 99/64442; WO 99/50230; WO 95/33764; Torre et al. (2001), J. Med. Virol. 64: 455-459; Bekkering et al. (2001), J. Hepatol. 34: 435-440; Zeuzem et al. (2001), Gastroenterol. 120: 1438-1447; Zeuzem (1999), R. Hepatol. 31: 61-64; Keffe и Hollinger (1997), Hepatol. 26: 101S-107S; Wills (1990), Clin. Pharmacokinet. 19: 390-399; Heathcote et al. (2000), New Engl. J Med. 343: 1673- 1680; Husa и Husova (2001), Bratisl. Let Listy 102: 248-252; Glue et al. (2000), Clin. Pharmacol. 68: 556-567; Bailon et al. (2001), Bioconj. Chem. 12: 195-202; и Neumann et al. (2001), Science 282: 103; Zalipsky (1995), Adv. Drug Delivery Reviews S. 16,157-182; Mann et al. (2001), Lancet 358: 958-965; Zeuzem et al. (2000), New Engl. R Med. 343: 1666-1672; патенты США № 5633388; 5866684; 6018020; 5869253; 6608027; 5985265; 5908121; 6177074; 5985263; 5711944; 5382657 и 5908121; Osborn et al. (2002), J. Pharmacol. Exp. Therap. 303: 540-548; Sheppard et al. (2003), Nat. Immunol. 4: 63-68; Chang et al. (1999), Nat. Biotechnol. 17: 793-797; Adolf (1995), Multiple Sclerosis 1 Suppl. 1: S44-S47; Chu et al., Tet. Lett. (1996), 7229-7232; Девятая конференция по анти-вирусным исследованиям (Ninth Conference on Antiviral Research), Урабандай, Фукишима, Япония (1996), (Antiviral Research, (1996), 30: 1, A23 (реферат 19)); Steinkuhler et al., Biochem., 31: 8899-8905; Ingallinella et al., Biochem. 37: 8906-8914.


Краткое описание изобретения

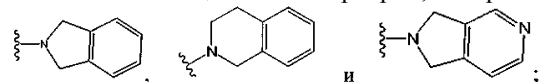
Настоящее изобретение предлагает соединения общей формулы (Ia) или (Ib)



или их фармацевтически приемлемую соль, где

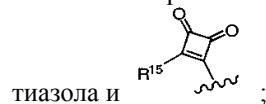


R¹ представляет собой Н, , где r равен 1, или OC(=O)-R^{1a}, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



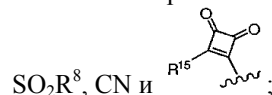
R^2 представляет собой гидроксил или NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H , CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-



R^4 представляет собой водород или циклопропилметил;

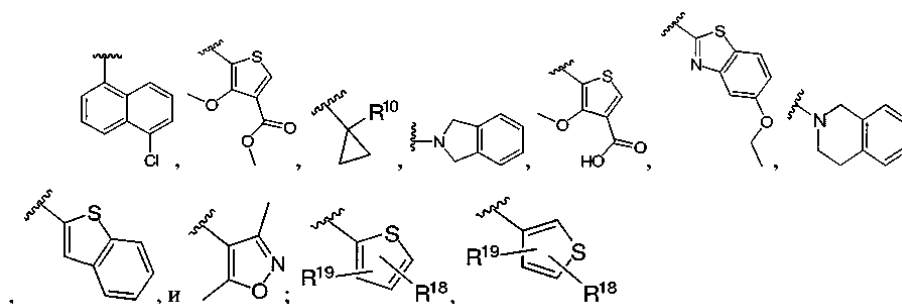
R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила, циклопропилкарбонила,



R^9 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фурила, фторированного алкила и гидроксированного алкила;

R^7 представляет собой циклопентил или C_1 - C_6 -алкил;

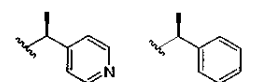
R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,



R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или фторированный C_{1-4} -алкил;



R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CH_2R^{16}R^{17}$ и фторированного алкила, или

R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} ;

R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

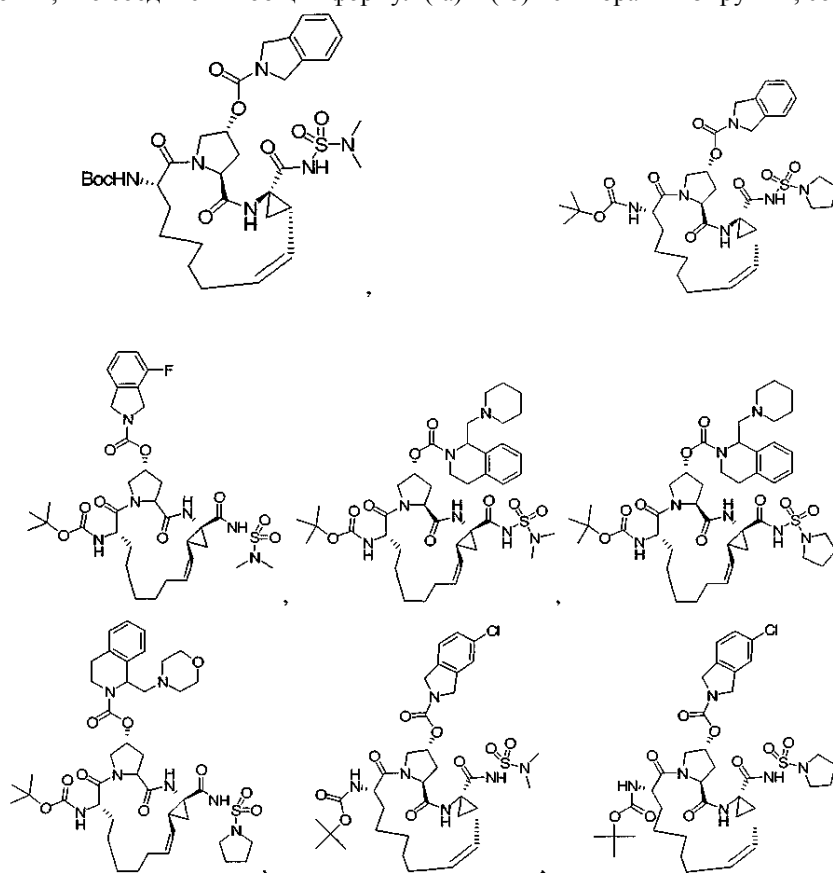
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, или алкил, или циклоалкил;

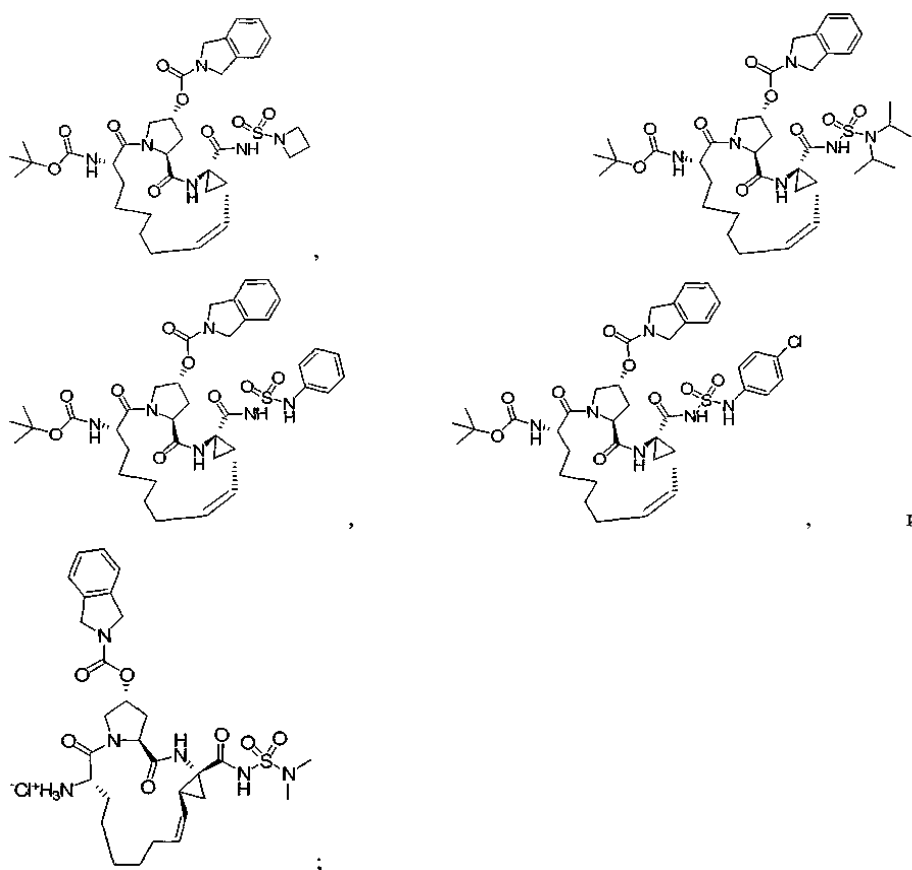
R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил;

R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

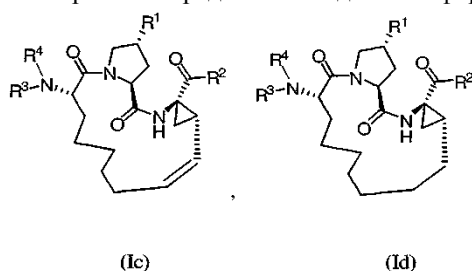
и при условии, что соединения общих формул (Ia) и (Ib) не выбраны из группы, состоящей из





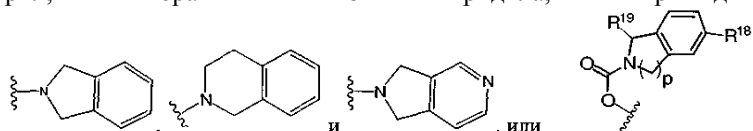
при этом возможные заместители включают один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкинила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -гетероциклоалкила, C_6 - 18 -арила, гетероарила, галогена, циано, гидрокси, C_1 - C_6 -алкокси, арилокси, сульфгидрила, C_1 - C_6 -алкилтио, C_6 - 18 -арилтио, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, четвертичной аммониевой соли, амино(C_1 - C_6)алкокси, гидроксид(C_1 - C_6)алкиламино, амино(C_1 - C_6)алкилтио, цианоамино, нитро, карбамида, кето, карбонила, карбокси, гликолила, глицила, гидразино, гуанила, сульфида, сульфонил, сульфинил, тиокарбонила, тиокарбокси; и при этом гетероарил является 4-10-членной моноциклической или бициклической кольцевой системой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

Другой вариант реализации изобретения предлагает соединение формулы (Ic) или (Id)

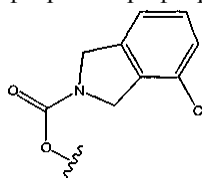


или их фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой H, $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



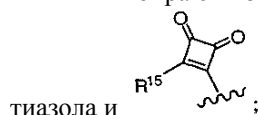
где R^{18} представляет собой H, фтор или трифторметил, p равно 1;



R^{19} представляет собой H или

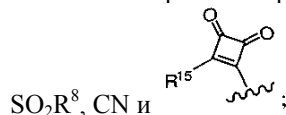
R^2 представляет собой NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-



R^4 представляет собой водород или циклопропилметил;

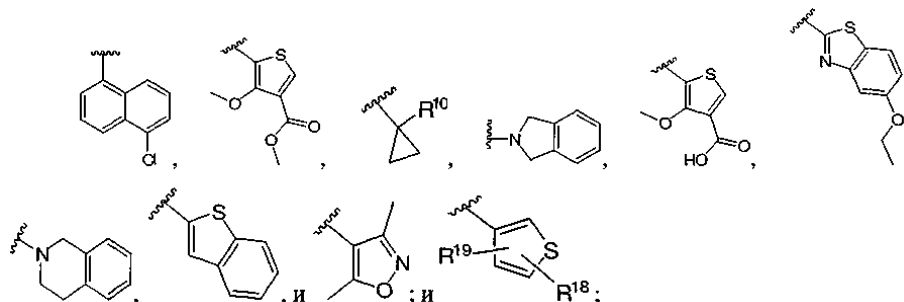
R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила, циклопропилкарбонила,



R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фурилы, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой циклопентил или C_{1-6} -алкил;

R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,



где R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или R^{11} и R^{12} вместе могут образовать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или CH_2R^{14} ;

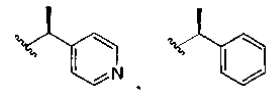
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

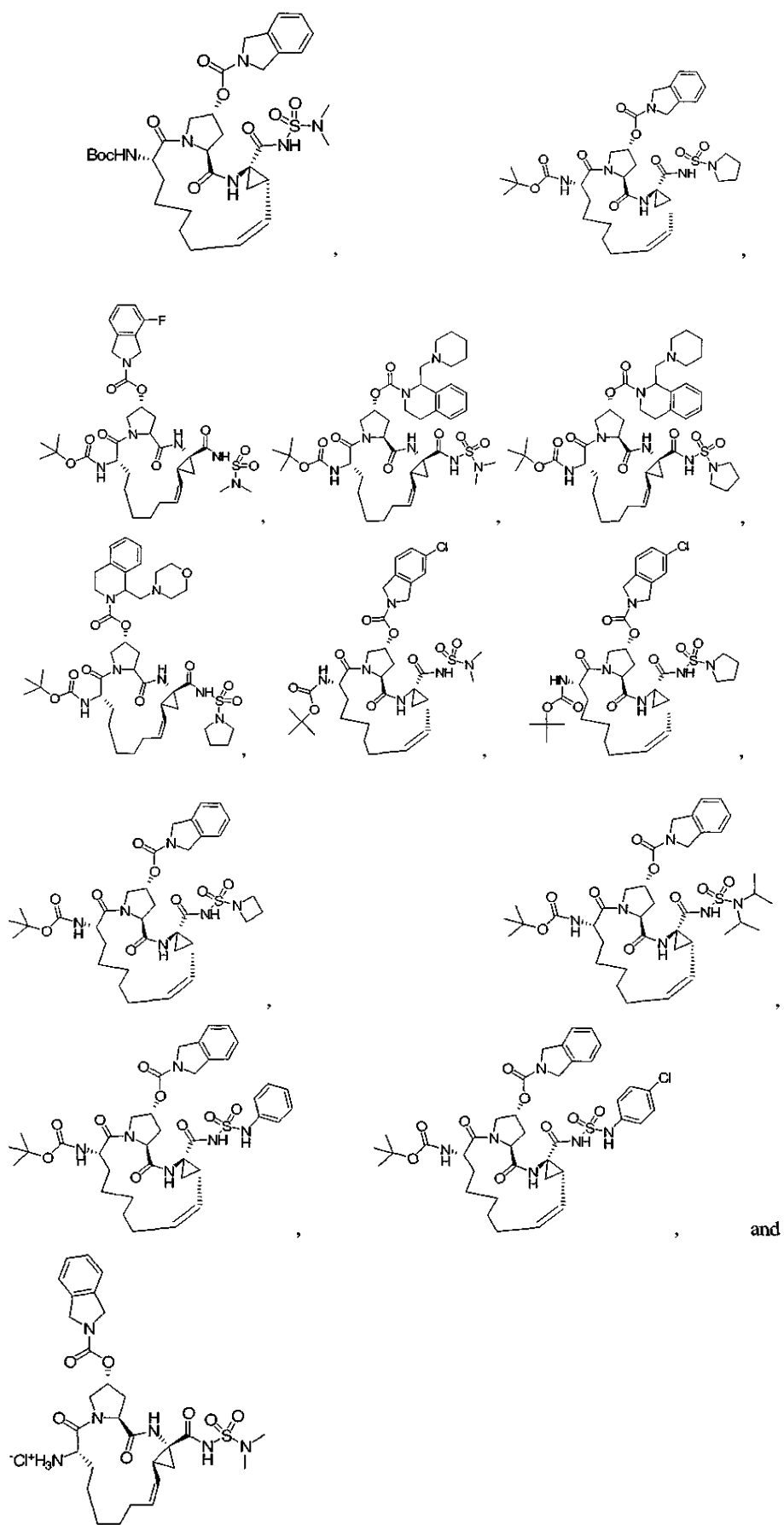
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

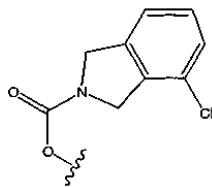
R^{17} представляет собой H или метил;

при условии, что соединения общих формул (Ic) и (Id) не являются выбранными из группы, состоящей из



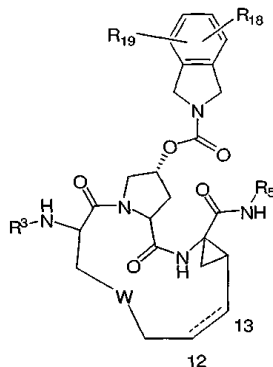


Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где



R^1 представляет собой

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение общей формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из H , CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , возможно замещенного 2-тиазола;

R^5 выбирают из группы, состоящей из циклопропилметила или SO_2R^8 ;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из R⁹, возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фуридила, фторированного C₁₋₆-алкила и гидроксильированного C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой цикlopентил или C₁-C₆-алкил;



R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, возможно замещенного фенила и

R⁹ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-фторированный алкил;



R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, , , хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} .

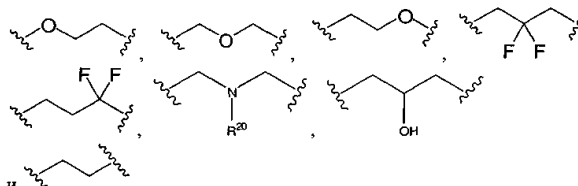
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой Н или метил;

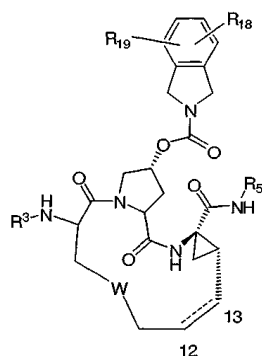
R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

W выбирают из группы



R²⁰ представляет собой H, CH₃, C₁₋₆-алкил, фторированный C₁₋₆-алкил или SO₂Ar, связь 12-13 представляет собой одинарную или двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше и обладающее структурой



или его фармацевтически приемлемую соль.

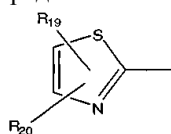
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^{13} представляет собой пиридинил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^5 представляет собой SO_2R^8 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где

R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$ или .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, R^3 представляет собой CO_2R^7 , CH_2R^6 , H или возможно замещенный тиазол общей структурной формулы

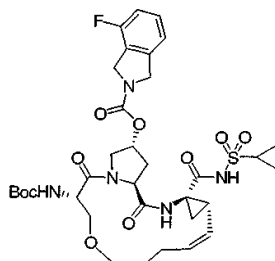


при этом возможные заместители представляют собой:

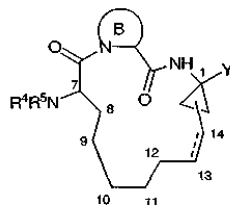
R^{19} независимо представляет собой H, галоген, метил или CF_3 и

R^{20} независимо представляет собой H или возможно замещенное фенильное кольцо.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу

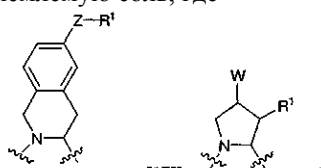


Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (III)



(III)

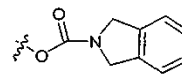
или его фармацевтически приемлемую соль, где



кольцо B выбирают из

Z представляет собой связь, O или S;

R^1 представляет собой H, C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;



W выбирают из водорода, галогена, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ или

R^3 представляет собой H, C_{1-8} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или C_{7-10} -ариалалкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила, бензила, $C(O)NR^8R^8$, $C(S)NR^8R^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

где R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{3-7} -циклоалкила, сконденсированного с C_6 -арилом, тетрагидрофуранового кольца, тетрагидропиранового кольца, бензила или фенила;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиразинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тифенокси;

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила;

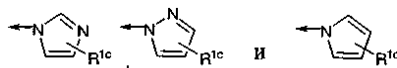
Y имеет формулу, выбранную из $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$ или $-C(O)NHS(O)R^{1a}$;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкилгетероарила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из

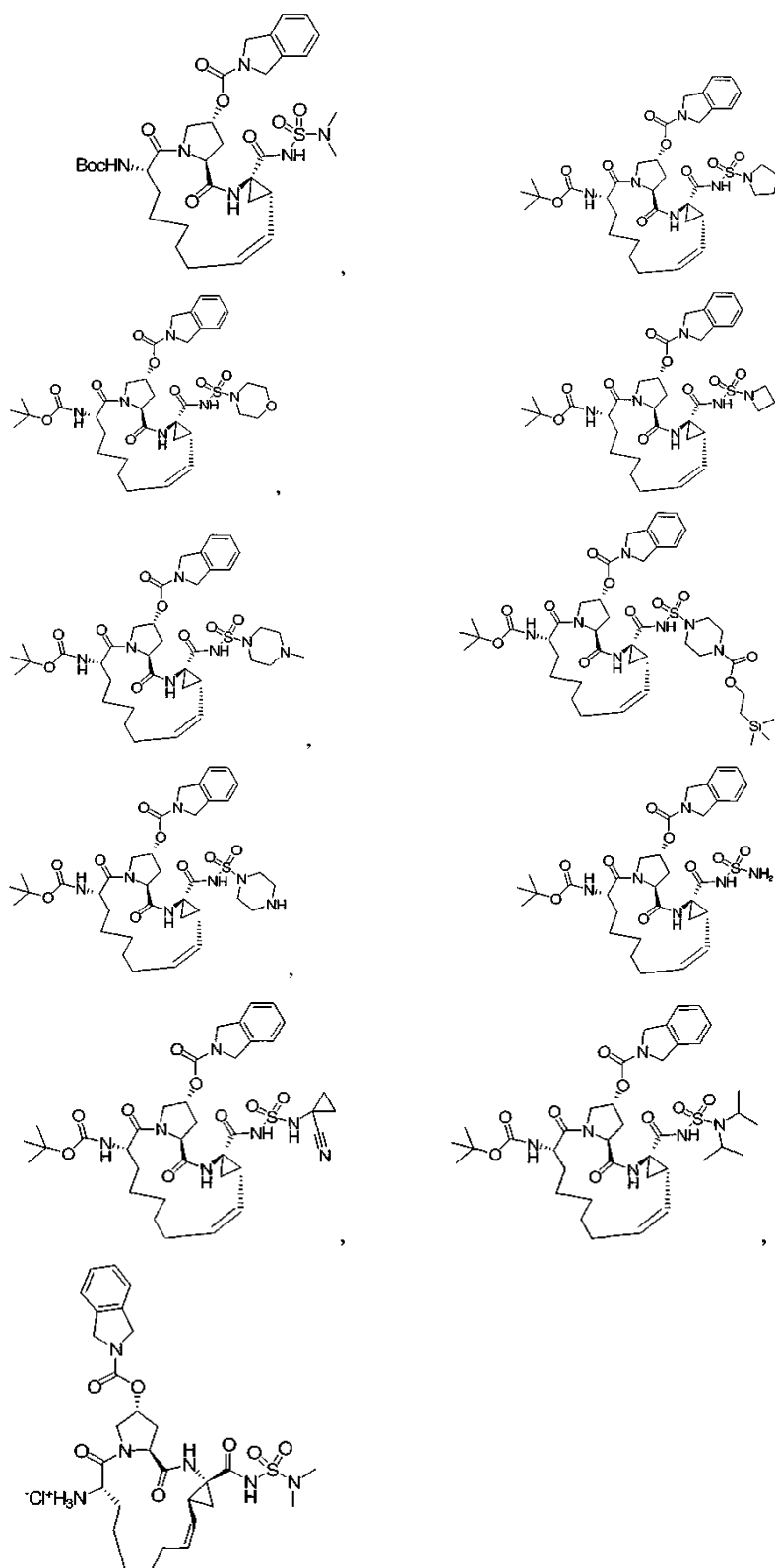


где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} представляет собой независимо H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

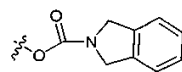
R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1c}$, где R^{1c} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и

при условии, что соединения формулы (III) не выбираются из группы, состоящей из



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где



W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $\text{CH}(\text{R}^3)_2$ или

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

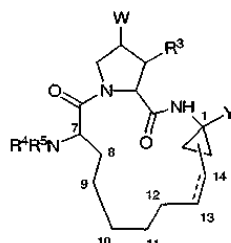
R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, C_{3-7} -циклоалкила, алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила;

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

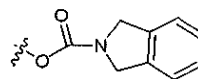
$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, где



W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ или

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;

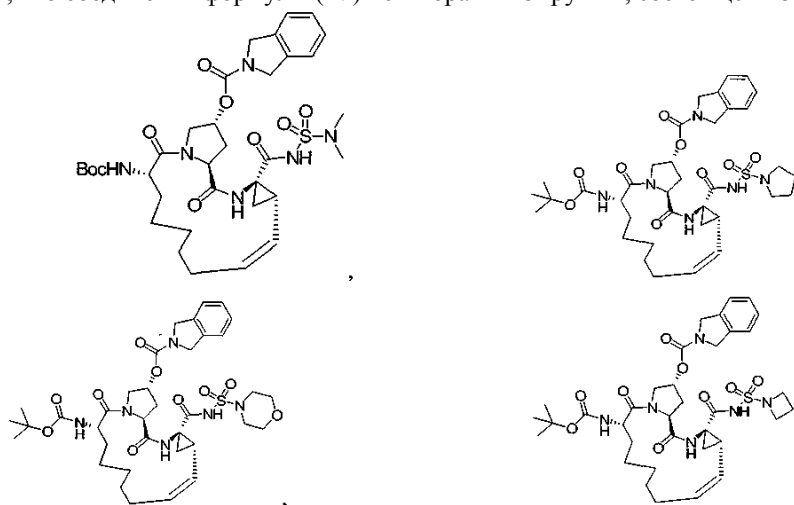
где R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила;

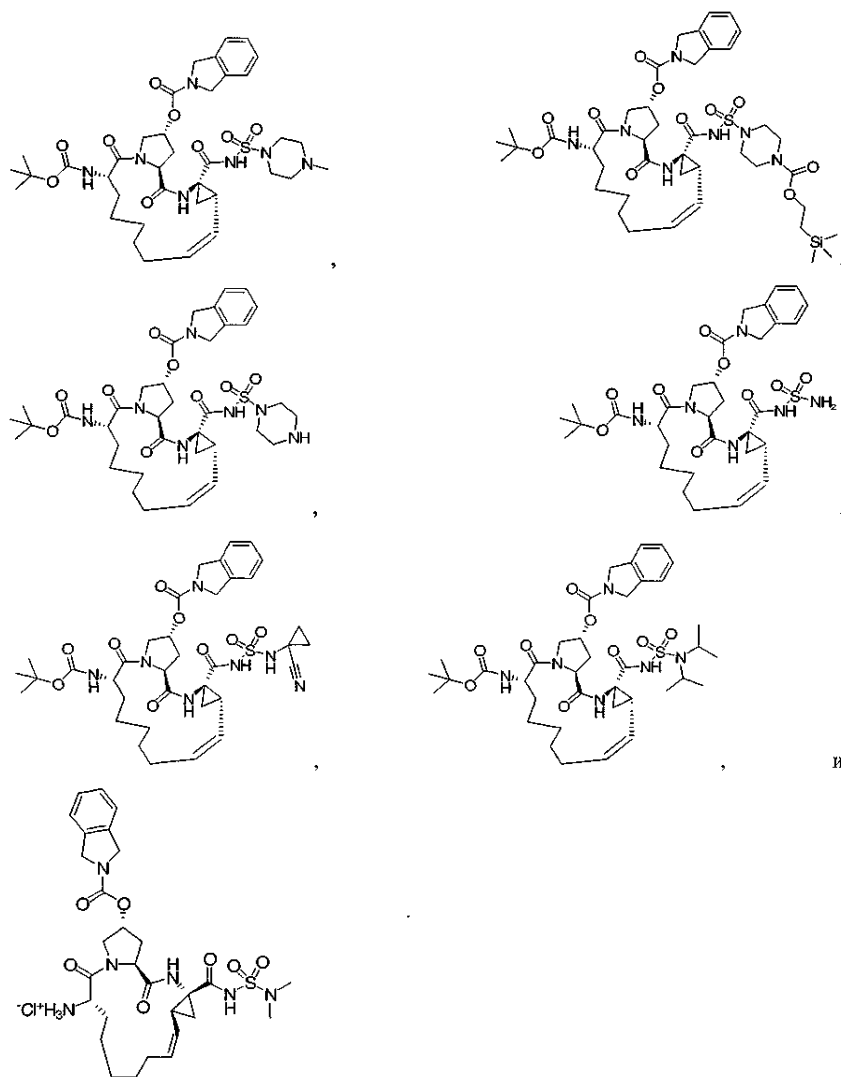
Y имеет формулу, выбранную из $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$ или $-C(O)NHS(O)R^{1a}$;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкил, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

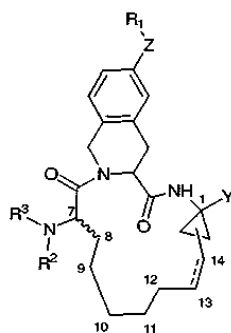
$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо, пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и

при условии, что соединения формулы (IV) не выбраны из группы, состоящей из





Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой H, C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;

R^2 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, замещенный фенил, C_{1-6} -алкокси или замещенный C_{1-6} -алкокси;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ или $S(O)_2R^5$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{3-7} -циклоалкила, сконденсированного с C_6 -арилом, бензила, фенила или замещенного фенила;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^4$ или карбоксильную кислоту формулы $-C(O)OH$;

где R^4 представляет собой C_{16} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 -арил или замещенный C_6 -арил;

Z представляет собой связь, O или S;
пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

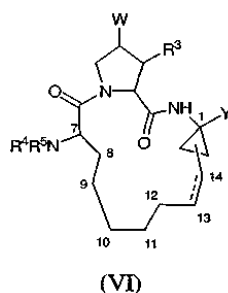
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^1 представляет собой фенил, замещенный галогеном, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкилом, замещенным до 3 атомами фтора, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси, замещенным до 3 атомами фтора, циано, гидроксид, нитро, NH_2 , NHR^2 или NR^2R^3 ;

R^2 представляет собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{16} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R^5 и R^6 , каждый индивидуально, представляют собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{16} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R^4 представляет собой C_6 -арил, замещенный до трех атомов галогена.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее формулу (VI)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

W выбирают из галогена, OCH_3 , SR^{15} , NHR^{15} или CHR^3R^{15} , где R^{15} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-8} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или C_{7-10} -арилалкила;

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный бензил;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил, или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

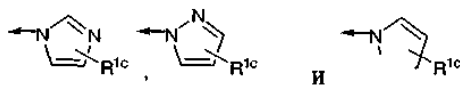
Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, фенила, циано, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила или гетероарил- C_{1-6} -алкила, или

Y представляет собой ацилсульфонамид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$ или ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила, C_6 - или C_{10} -арила или гетероароматического кольца, или

Y представляет собой ацилсульфамид формулы $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила и C_6 - или C_{10} -арила или гетероцикла, при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикале R^9 или гетероароматическое кольцо в радикале R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенный или незамещенный 3-6-членный алкилциклический амин, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из



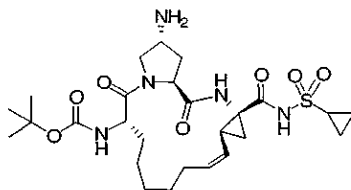
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиазинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси;

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила; и

при условии, что соединения формулы (VI) не являются



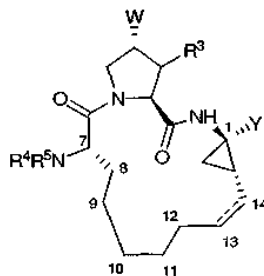
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^{15} является замещенным до трех раз галогеном или C_{1-6} -алкильными группами;

R^4 представляет собой фенил или бензил, замещенный до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца, или R^8 представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 тетрагидропиранового кольца; R^9 является замещенным следующими заместителями: C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора; R^{21} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R^{22} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу (VIa)



(VIa)

где пунктирная линия обозначает возможную цис-двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Y представляет собой

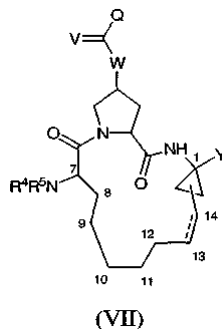
амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 выбирают из группы, состоящей из CH_2 - C_{3-6} -циклоалкила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -циклоалкила, CH_2C_{6-10} -арила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -арила, CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, трифторметилом,

галогеном, циано или C_{1-3} -алкокси; и при этом гетероарильная группа CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

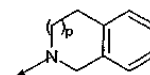
ацилсульфонамид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$ или ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{5-10} -арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, галогеном, циано, нитро, гидроксильной, или C_{1-6} -алкоксильной, или R^9 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксильной, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксильной- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксильной, возможно замещенным до 3 атомами фтора;

сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до двух раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкоксильной, амидо или фенилом, или R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H и C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксильной, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксильной- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксильной, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VII)



или его фармацевтически приемлемую соль, где



Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо , где p равно 0 или 1,

или Q представляет собой R^1-R^2 , где R^1 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R^2 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола;

R^4 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил; или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

V выбирают из O, S или NH; W выбирают из O, NH или CH_2 ;

Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, фенила, циано, C_{3-7} -циклоалкила или C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила или гетероарил- C_{1-6} -алкила; или

Y представляет собой ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой за-

мещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, гетероароматического кольца;

при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикале R^9 или гетероароматическое кольцо в радикале R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиазанила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тифенокси; и

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкоксидом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкоксидом, замещенным C_{1-6} -алкоксидом, C_6 - или C_{10} -арилом, пиридилем, пиримидилом, тиенилом, фуридилем, тиазолилом, оксазолилом, феноксидом, тифеноксидом, сульфонамидом, мочевиной, тиомочевиной, амидом, кетом, карбоксилем, карбамилом, сульфоксидом, сульфеном, амином, алкоксиамином, алкоксигетероциклилом, C_{1-6} -алкиламином, C_{1-6} -алкилкарбоксидом, карбонилем, спироциклическим циклопропилом, спироциклическим циклобутилом, спироциклическим циклопентилом или спироциклическим циклогексидом; причем гетероциклическая часть алкоксигетероциклила представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

R^1 или R^2 является замещенным NR^6R^7 , галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

фенильная или бензильная группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксидом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца, или

R^8 представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 тетрагидропиранового кольца;

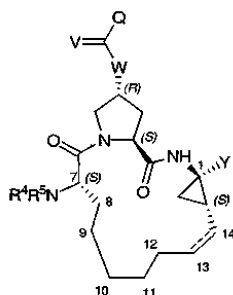
R^9 является замещенным C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{1-6} -алкоксидом, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, замещенным до 5 атомами фтора;

R^{21} является замещенным галогеном, циано, гидроксидом, C_{1-6} -алкоксидом, C_{1-6} -алкилом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, замещенным до 5 атомами фтора;

R^{22} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом;

в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH_2 .

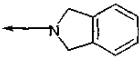
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее структурную формулу (VIIa)



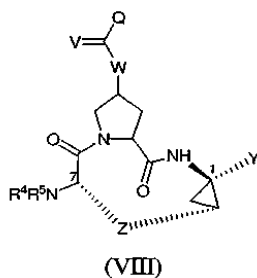
(VIIa),

где пунктирная линия между положениями 13 и 14 обозначает возможную цис-двойную связь;

Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 выбирают из группы, состоящей из CH_2 - C_{3-6} -циклоалкила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -циклоалкила, CH_2C_{6-10} -арила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -арила, CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, трифторметилом, галогеном, циано или C_{1-3} -алкокси; и при этом гетероарильная группа CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; где Y представляет собой ацилсульфоксид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{5-10} -арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, или C_{1-6} -алкокси, или R^9 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 3 атомами фтора,

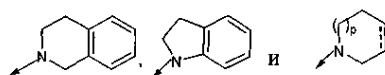
где Q представляет собой основное кольцо, выбранное из , возможно замещенного до двух раз NR^6R^7 , галогеном, циано, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу (VIII)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо, выбранное из



где p равно 0 или 1, или

Q представляет собой R^1-R^2 , где R^1 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R^2 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, гетероароматического кольца, при этом гетероароматическое кольцо радикала R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; или

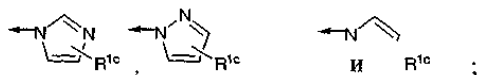
Y представляет собой карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или C_6 - или C_{10} -арила; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкил циклический амин, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил;

пунктирная линия возможно представляет двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиазанила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тифенокси; и

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкокси, C_6 - или C_{10} -арилом, пиридилом, пиримидилом, тиенилом, фурилом, тиазолилом, оксазолилом, фенокси, тифенокси, сульфониамидо, мочевиной, тиомочевиной, амидо, кето, карбоксиллом, карбамилом, сульфидом, сульфоксидом, сульфеном, амина, алкоксиамино, алкоксигетероциклилом, C_{1-6} -алкиламино, C_{1-6} -алкилкарбоксы, карбониллом, спироциклическим циклопропилом, спироциклическим циклобутилом, спироциклическим циклопентилом или спироциклическим циклогексиллом; причем гетероциклическая часть алкоксигетероциклила представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

R^1 или R^2 является замещенным следующими заместителями: NR^6R^7 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

фенильная или бензильная группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами

фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца, или R⁸ представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрагидропиранового кольца;

R⁹ является замещенным C₁₋₆-алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₁₋₆-алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксиалкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²¹ является замещенным галогеном, циано, гидрокси, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²² является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом;

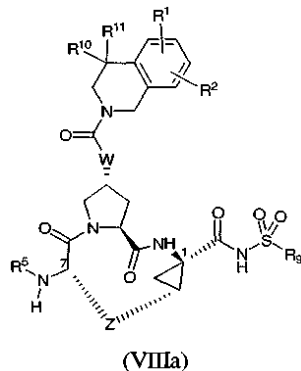
в случае, когда V равно O или S, W выбирают из O, NH или CH₂;

в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH₂;

R^{1a} или R^{1b} является замещенным галогеном, циано, нитро, C₁₋₆-алкокси, амидо, фенилом, гидрокси, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенный до 5 атомами фтора;

NR^{1a}R^{1b} представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, замещенный галогеном, циано, нитро, C₁₋₆-алкокси, амидо или фенилом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее общую формулу (VIIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидрокси, C₁₋₃-алкил или C₁₋₃-алкокси;

R⁵ представляет собой H, C(O)OR⁸ или C(O)NHR⁸;

R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₅₋₆-циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

R⁹ представляет собой C₁₋₃-алкил, C₃₋₄-циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидрокси, C₁₋₃-алкилом или C₁₋₃-алкокси;

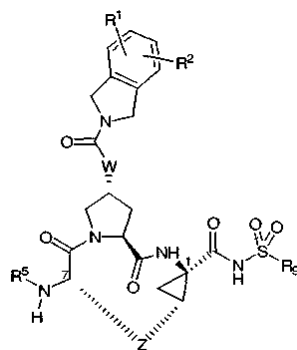
R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₃-алкил, или R¹⁰ и R¹¹ вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

W выбирают из O или NH;

Z является C₅₋₇-насыщенной или ненасыщенной цепью, содержащей один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁶; и

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее общую формулу (VIIIb)



(VIIIb)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксиль, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^5 представляет собой H, $C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{5-6} -циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

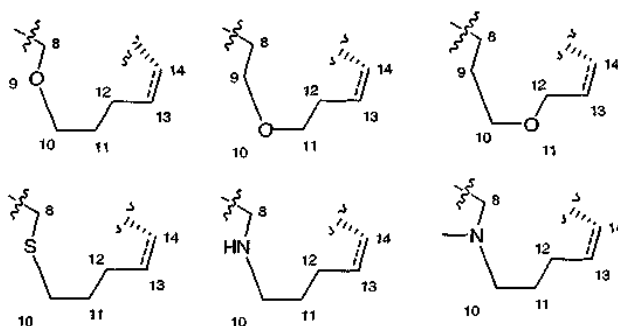
R^9 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксиль, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкокси;

W выбирают из O или NH;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

где R^1 представляет собой F;

R^2 представляет собой H;

W представляет собой O;

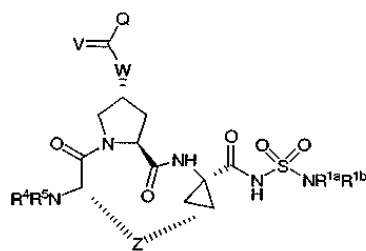
R^5 представляет собой $C(O)OR^8$;

R^6 представляет собой циклопропил;

R^8 представляет собой трет-бутил;

R^9 представляет собой циклопропил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VIIIc)



(VIIIc)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

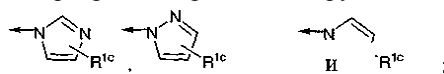
R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз заместителями, выбранными из галогена, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H и C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H или возможно замещенный гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно имеет от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех галогенов, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



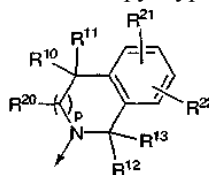
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

когда V представляет O или S, W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} ; когда V представляет NH, W выбирают из NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора;

Q представляет собой бициклический амин со структурой



где R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, замещенный до 5 атомами фтора, C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, фуранил, тиазолил, оксазолил, фенокси, тиофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m=0, 1$ или 2), $NHS(O)_2R^8$;

указанный тиенил, пиримидинил, фуранил, тиазолил и оксазолил в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, фенокси и тиофенокси в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

где R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 - или C_{10} -арил, гидрокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$, или $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{10} и R^{11} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{10} и R^{11} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; или

R^{10} и R^{11} объединяются в O; где $p=0$ или 1 ;

где R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил,

C_6 - или C_{10} -арил, гидрокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{12} и R^{13} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{12} и R^{13} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

где R^{20} представляет собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 - или C_{10} -арил, гидрокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{12} и R^{13} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; где $n=0-4$;

где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

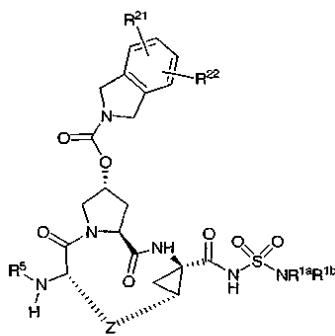
Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ или $S(O)_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом; или R^8 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VIIIId)

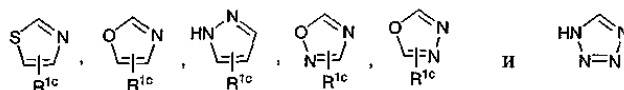


(VIIIId)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

(a) R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом;

или R^{1a} и R^{1b} , каждый, представляют собой независимо H или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно содержит от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом;

(b) R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

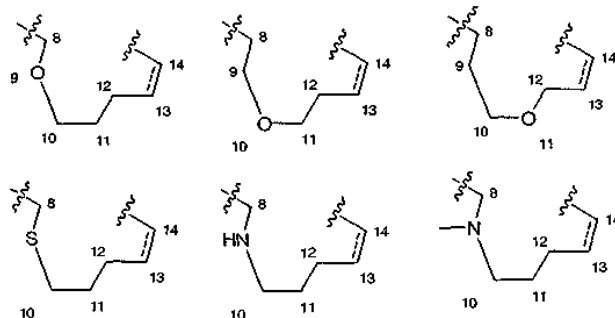
(c) R^5 представляет собой H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ или $C(O)OR^8$;

(d) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил;

(e) R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или 3-тетрагидрофурил и

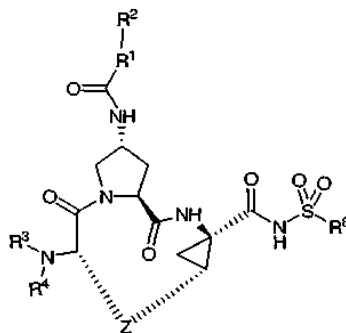
(f) Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее формулу (VIIe)



(VIIe)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, пиридин, пиразин, пиридазин, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогенов, циано, нитро, гидроксид, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидроксид- C_{1-6} -алкилов или C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5 атомами фтора или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R^2 представляет собой H, фенил, пиридин, пиразин, пиридазин, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый из которых возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогенов, циано, нитро, гидроксид, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидроксид- C_{1-6} -алкилов, C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5

атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

Z представляет собой C₅₋₇-насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁶;

R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил, C(O)NR⁵R⁶, C(S)NR⁵R⁶, -C(O)R⁷, C(O)OR⁷, S(O)₂R⁷;

R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁵ и R⁶ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или

R⁷ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; и

R⁸ представляет собой C₁₋₃-алкил, C₃₋₄-циклоалкил, или фенил, который возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C₁₋₃-алкилом или C₁₋₃-алкокси.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где

R¹ представляет собой фенил, бензотиазол, бензотиафен, бензофуран или бензоимидазол, каждый возможно замещен 1-2 NR⁵R⁶, галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R² представляет собой H, фенил, пиридин, пиримидин, тиазол, оксазол, изоксазол или пиазол, каждый возможно замещен 1-2 NR⁵R⁶, галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил, C(O)NR⁵R⁶, C(S)NR⁵R⁶, C(O)R⁷, C(O)OR⁷ или S(O)₂R⁷;

R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁵ и R⁶ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или

R⁷ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где

R¹ представляет собой фенил, бензотиазол или бензотиафен, каждый возможно замещен 1-2 галогеном, гидроксид, C₁₋₂-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R² представляет H или фенил, возможно замещенный 1-2 галогеном, гидроксид или C₁₋₃-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил, C(O)NR⁵R⁶, C(O)R⁷ или C(O)OR⁷;

R⁵ представляет собой H и

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

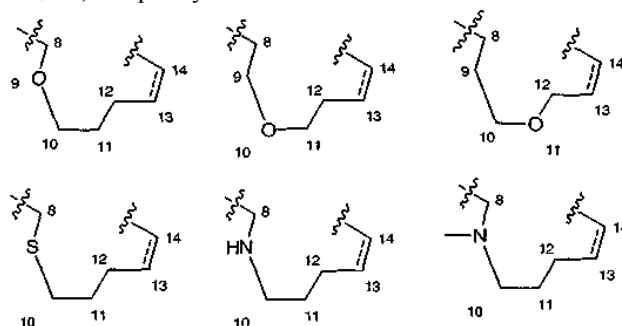
R⁷ представляет собой C₁₋₆-алкил или C₃₋₇-циклоалкил, все из которых являются возможно заме-

щенными от 1 до 3 раз галогеном или фенилом; или

R^7 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен одним галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

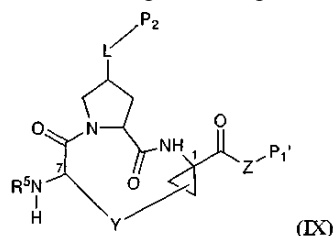
R^8 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксидом, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкоксидом;

Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

a) Z представляет собой группу, способную образовывать водородную связь с имидазольным фрагментом His57 NS3 протеазы и образовывать водородную связь с атомом азота Gly137 NS3 протеазы;

b) P_1' представляет собой группу, способную участвовать в неполярном взаимодействии по крайней мере с одним фрагментом S1' кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 и Phe43;

c) L представляет собой линкерную группу, содержащую от 1 до 5 атомов, выбранных из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, водорода и серы;

d) P_2 выбирают из группы, состоящей из незамещенного C_{4-10} -арила, замещенного C_{6-10} -арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного гетероцикла и замещенного гетероцикла; положение P_2 определяется L с целью создания неполярного взаимодействия по крайней мере с одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81;

где гетероарильная часть незамещенного гетероарила и замещенного гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система включает по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

где гетероциклическая часть незамещенного гетероцикла и замещенного гетероцикла, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

e) R^5 выбирают из группы, состоящей из H, $C(O)NR^6R^7$ и $C(O)OR^8$;

f) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -алкилциклоалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -алкилциклоалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

g) R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -алкилциклоалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{1-6} -алкоксидом или фенилом; или

R^8 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -алкилциклоалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом-

C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 групп с фтором; или

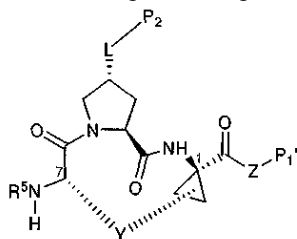
R⁸ представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца; или

R⁸ представляет собой тетрапирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрапиранового кольца;

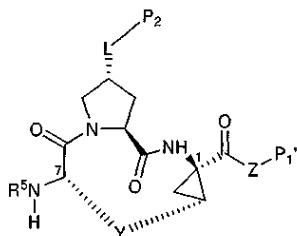
(h) Y представляет собой C₅₋₇-насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁹;

(i) R⁹ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы

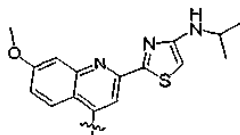


где L состоит от 2 до 5 атомов, L содержит группу -W-C(=V)-, где V и W, каждый индивидуально, выбирают из O, S или NH;

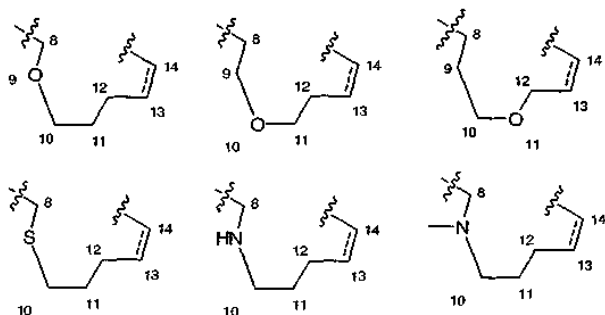
L выбирают из группы, состоящей из сложного эфира, амида, карбамата, тиоэфира и тиамида;

положение P₂ определяется L с целью создания водородных связей по крайней мере с одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81,

P₂ представляет собой



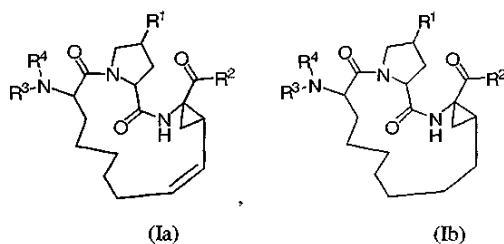
Y представляет собой цепь, выбранную из



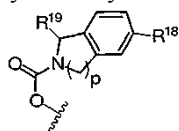
и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из соединений, представленных в табл. 1-8, как указано в описании, и соединений с номерами 100, 701-706, 801, 922, 927, 2001-2011, 2101-2154, 2201-2252, 2301-2322, 2401-2404, 2501-2502 и 2601-2604.

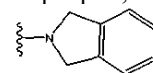
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение общей формулы (Ia) или (Ib)



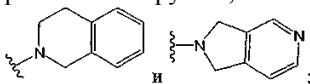
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где



R^1 представляет собой H, где p равен 1, или $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, вы-

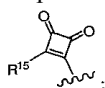


бранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



R^2 представляет собой NHR^5 ;

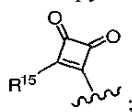
R^3 выбирают из группы, состоящей из H , CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-



тиазола и

R^4 представляет собой водород и циклопропилметил;

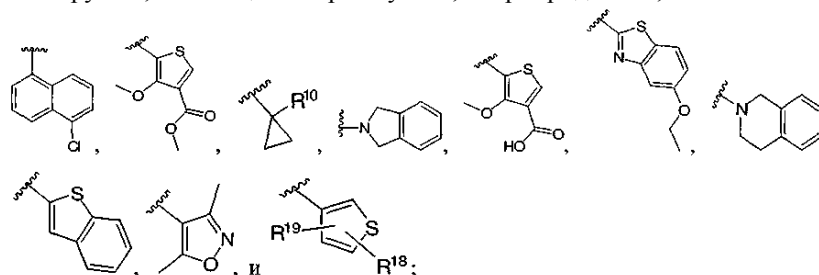
R⁵ выбирают из группы, состоящей из фенила, CH₂C(CF₃)₂OH, C₃-C₇-алкила, циклопропилкарбони-

ла, SO_2R^8 , CN и

R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобу-, возможно замещенного фуридила, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой цикlopентил или C_1 - C_6 -алкил;

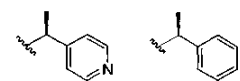
R^8 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, хлорпиридинила,





R⁹ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;



R¹² выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, фенила, , , хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH₂R¹³, CH₂R¹⁶R¹⁷, CHR¹⁶R¹⁷ и фторированного C₁₋₆-алкила; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное 2 атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридирил или R^{14} .

R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизотила;

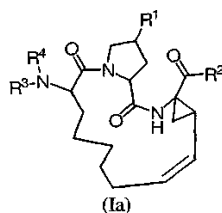
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

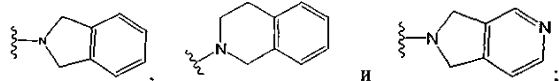
R¹⁷ представляет собой Н или метил;

R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, формулы (Ia)



где R¹ представляет собой H или OC(=O)-R^{1a}, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



R^2 представляет собой NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 и CO_2R^7 ;

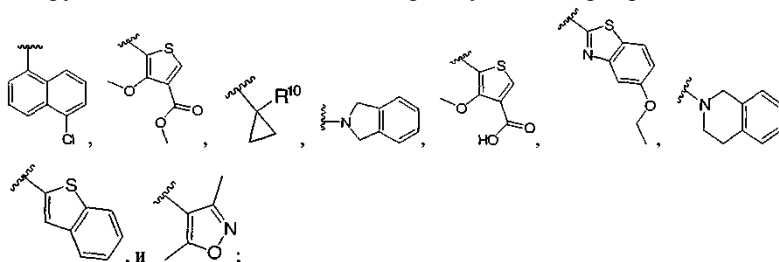
R^4 представляет собой водород;

R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила и SO_2R^8 ;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила или возможно замещенного фуридила;

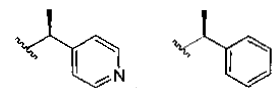
R⁷ представляет собой цикlopентил или C₁-C₆-алкил;

R⁸ выбирают из группы, состоящей из NR¹¹R¹², трет-бутила, хлорпиридинила,



R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой Н или метил;



R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} и $CHR^{16}R^{17}$;

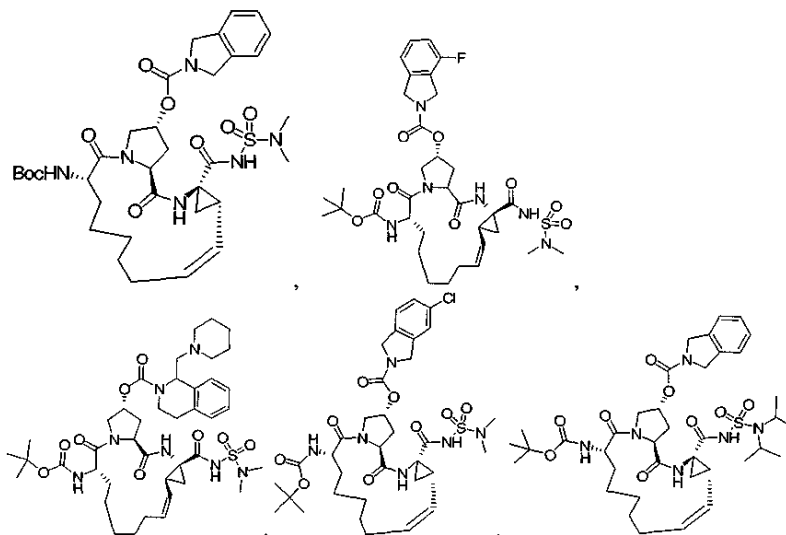
R^{13} представляет собой пиридинил;

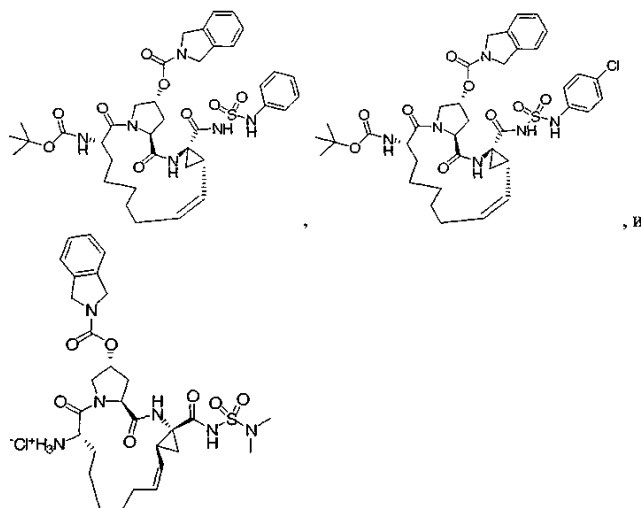
R^{15} представляет собой Н или метил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой Н или метил; и

при условии, что соединения общей формулы (Ia) не являются выбранными из группы, состоящей из





Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, которое представляет собой соль.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый наполнитель и любое описанное выше соединение.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ ингибирования NS3/NS4 протеазной активности, включающий контактирование NS3/NS4 протеазы с любым описанным выше соединением или составом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где контактирование проводится *in vivo*.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, дополнительно включающий выявление субъекта, страдающего от гепатита С, и введение соединения или состава субъекту в количестве, эффективном для лечения инфекции.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где контактирование осуществляется *ex vivo*.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ лечения пациента, включающий введение пациенту некоторого количества состава, содержащего любое описанное выше соединение, которое является эффективным для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита С, фиброза печени и сниженной функции печени.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ лечения пациента, где достигается продолжительный вирусный ответ;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества нуклеозидного аналога;

нуклеозидный аналог выбирают из рибавирина, левовирина, вирамидина, какого-либо L-нуклеозида и изаторибина;

способ дополнительно включает введение пациенту пирфенидона или аналога пирфенидона, вводимого перорально ежедневно в количестве от примерно 400 мг до примерно 3600 мг;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества ингибитора NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы;

способ включает введение пациенту эффективного количества антагониста фактора некроза опухоли, выбранного из группы, состоящей из этанерсепта, инфликсимаба и адалимумаба;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества тимозина- α , где тимозин- α вводят подкожно два раза в неделю в количестве от примерно 1.0 до примерно 1.6 мг;

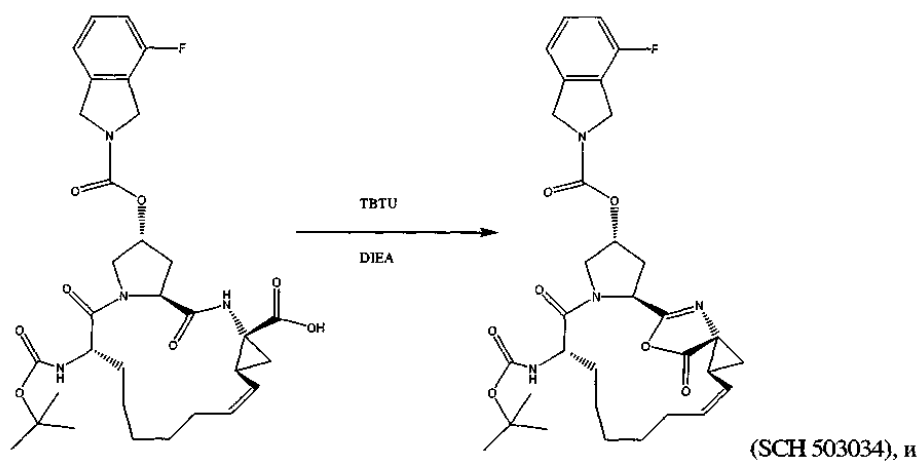
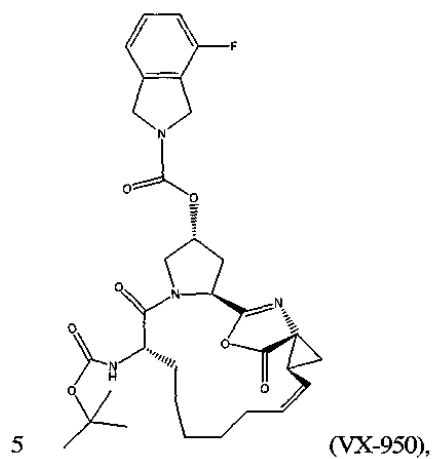
способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-гамма (ИФН- γ), где ИФН- γ вводят подкожно в количестве от примерно 10 до примерно 300 мкг;

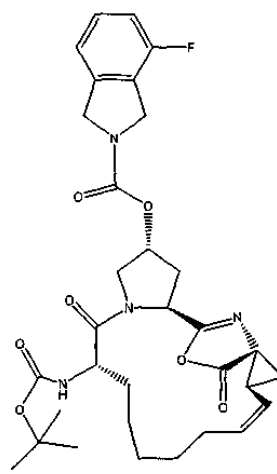
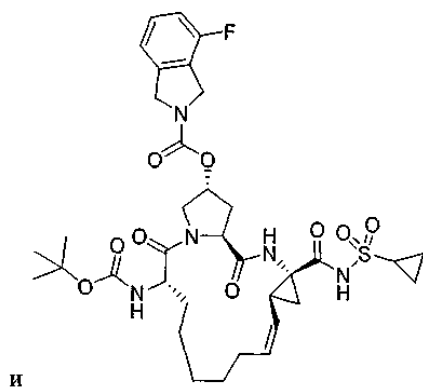
способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-альфа (ИФН- α), где ИФН- α представляет собой моноПЭГилированный (30 кДа, линейный) консенсусный ИФН- α , вводимый с интервалом от каждые 8 дней до каждые 14 дней или вводимый один раз каждые 7 дней; где ИФН- α представляет собой консенсусный ИФН- α INFERGEN;

способ дополнительно включает введение эффективного количества агента, выбранного из 3'-азидотимидина, 2',3'-дидеоксиинозина, 2',3'-дидеоксицитидина, 2,3-дидегидро-2',3'-дидеокситимидина, комбивира, абакавира, адефовира, дипоксила, цидофовира, ритонавира и ингибитора инозинмонофосфат-дегидрогеназы;

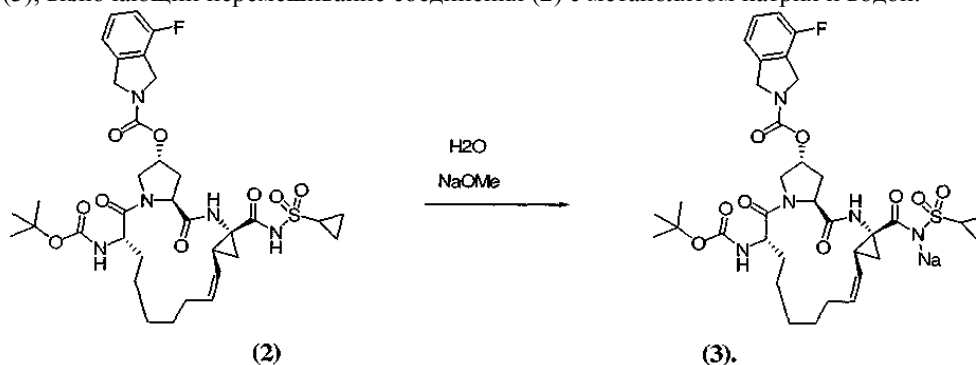
способ дополнительно включает введение интерферона, другого ингибитора NS3 протеазы, ингибитора полимеразы NS5b или ингибитора NS3 хеликазы.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где другой ингибитор NS3 протеазы выбирают из





Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ получения соединения формулы (3), включающий перемешивание соединения (2) с метанолятом натрия и водой.



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ получения соединения формулы (3), описанный выше, в котором используют примерно 12 экв. воды.

Подробное описание предпочтительных вариантов реализации

Определения.

Термин "печеночный фиброз", употребляемый в настоящем описании, применяемый взаимозаменяемо с термином "фиброз печени", относится к росту рубцовой ткани в печени, который происходит при хронической форме вирусной инфекции гепатита.

Термины "индивид", "организм-носитель вируса", "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми и относятся к млекопитающим, включая, но не ограничиваясь, приматов, в том числе обезьян и человека.

Термин "функция печени", употребляемый в настоящем описании, относится к нормальной функции печени, включая, но не ограничиваясь, синтетическую функцию, включая, но не ограничиваясь, синтез белков, таких как белки сыворотки крови (например, альбумин, факторы свертывания крови, щелочная фосфатаза, аминотрансферазы (например, аланиновая трансаминаза, аспартамовая трансаминаза), 5'-нуклеозидаза, β-глутаминилтранспептидаза и т.д.), синтез билирубина, синтез холестерина и синтез желчных кислот; метаболическая функция печени, включая, но не ограничиваясь, метаболизм углеводов, метаболизм аминокислот и аммиака, метаболизм гормонов и метаболизм липидов; детоксикация экзогенных лекарственных средств; гемодинамическая функция, включая внутренностную и портальную

динамику кровообращения; и т.п.

Термин "продолжительный вирусный ответ" (SVR; также именуемый как "продолжительный ответ" или "длительный ответ"), употребляемый в настоящем описании, относится к ответу пациента на схему лечения вирусной инфекции гепатита С, исходя из титра ВГС в сыворотке. Как правило, "продолжительный вирусный ответ" относится к отсутствию (не обнаружению) РНК ВГС (например, меньше 500, меньше 200 или меньше 100 геномных копий на миллилитр сыворотки) в сыворотке пациента за период, в течение по крайней мере одного месяца, по крайней мере двух месяцев, по крайней мере трех месяцев, по крайней мере четырех месяцев, по крайней мере пяти месяцев, по крайней мере шести месяцев вслед за прекращением лечения.

Термин "пациенты, не поддающиеся лечению", употребляемый в настоящем описании, относится обычно к пациентам, инфицированным ВГС, у которых отсутствует лечебный эффект после предварительной терапии ВГС (именуемые как "пациенты с отсутствием лечебного эффекта") или у которых первоначально обнаружен ответ на проводимое лечение, но у которых лечебный эффект не сохраняется (именуемые как "пациенты с рецидивом заболевания"). Обычно предварительная терапия может включать монотерапию α -интерфероном или комбинированную терапию α -интерфероном и каким-либо анти-вирусным агентом, например рибавирином.

Термины "лечение" и "терапия" и т.п., употребляемые здесь, относятся к получению желательного фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим, исходя из полностью или частично предотвращенного заболевания или его симптомов, и/или может быть терапевтическим, исходя из частичного или полного излечения от заболевания и/или неблагоприятного поражения, присущего данному заболеванию. Термин "лечение", употребляемый в настоящем описании, охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, а именно у человека, и включает (а) предотвращение заболевания у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, но при диагностике выявлено, что заболевание отсутствует; (b) подавление заболевания, т.е. остановка его развития; и (с) избавление от заболевания, т.е. регрессия заболевания.

Термины "индивид", "организм-носитель вируса", "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми и относятся к млекопитающим, включая, но не ограничиваясь, мышей, обезьян, людей, млекопитающих животных фермерских и охотничьих хозяйств и домашних млекопитающих животных.

Термин "агонист рецептора интерферона I типа", употребляемый в настоящем описании, относится к любому лиганду человеческого рецептора интерферона I типа природного происхождения или неприродного происхождения, который связывает и вызывает сигнальную трансдукцию через рецептор. Агонисты рецепторов интерферона I типа включают интерфероны, в том числе интерфероны природного происхождения, модифицированные интерфероны, синтетические интерфероны, пегилированные интерфероны, гибридные белки, включающие интерферон и гетерологичный белок; смешанные интерфероны; антитела, специфичные к рецепторам интерферонов; непептидные химические агонисты; и т.п.

Термин "агонист рецептора интерферона II типа", употребляемый в настоящем описании, относится к любому лиганду человеческого рецептора интерферона II типа природного происхождения или неприродного происхождения, который связывает и вызывает сигнальную трансдукцию через рецептор. Агонисты рецепторов интерферона II типа включают природный человеческий интерферон- β , представителей рекомбинантного интерферона- β , представителей гликозилированного интерферона- β , представителей интерферона- β , конъюгированного с ПЭГ, модифицированных или измененных представителей интерферона- β , интерферон- β гибридные белки, агонисты антител, специфичных к рецепторам, непептидные агонисты, и т.п.

Термин "агонист рецептора интерферона III типа", употребляемый в настоящем описании, относится к любому лиганду человеческого IL-28 рецептора ("IL-28R") природного происхождения или неприродного происхождения, аминокислотная последовательность которого описана у Sheppard и др., выше, и который связывает и вызывает сигнальную трансдукцию через рецептор.

Термин "агонисты рецепторов интерферона", употребляемый в настоящем описании, относится к любому из агонистов рецептора интерферона I типа, агонистов рецептора интерферона II типа или агонистов рецептора интерферона III типа.

Термин "дозированное введение", употребляемый в настоящем описании, относится к введению антивирусного агента пациенту, нуждающемуся в этом, где введение может включать одну или более доз антивирусного агента из устройства введения лекарственных средств. Таким образом, термин "дозированное введение", употребляемый в настоящем описании, включает, но не ограничивается, установку устройства для непрерывной доставки (например, насос или другое управляемое устройство для инъекции); однократную подкожную инъекцию с последующей установкой системы для непрерывной доставки.

Термин "непрерывная доставка", употребляемый в настоящем описании (например, в следующем контексте "непрерывная доставка соединения к ткани"), означает продвижение лекарственного средства к месту доставки, например к ткани, некоторым способом, который обеспечит доставку желаемого количества вещества к ткани за выбранный промежуток времени, где приблизительно то же самое количество

лекарственного средства получает пациент каждую минуту в течение выбранного промежутка времени.

Термин "контролируемое высвобождение", употребляемый в настоящем описании, (например, в следующем контексте "контролируемое высвобождение лекарственного средства") включает высвобождение соединения (например, агониста рецептора интерферона I типа или II типа, например интерферона- α) с выбранной или иным образом контролируемой скоростью, интервалом и/или количеством, на которое в значительной степени не влияют условия применения. Термин "контролируемое высвобождение", таким образом, охватывает, но не обязательно ограничивается, по существу непрерывной доставкой и систематической доставкой (например, периодической доставкой за период времени, которая нарушается регулярными или нерегулярными временными интервалами).

Термины "систематический" или "временной", как используется в контексте доставки лекарственных средств, означают доставку лекарственного средства систематически, как правило, по регулярной схеме, за предварительно выбранный отрезок времени (например, иной, чем период, связанный с инъекцией ударной дозы вещества). Термин "систематическая" или "временная" доставка лекарственного средства включает доставку лекарственного средства при возрастающей, уменьшающейся, постоянной или пульсирующей скорости или диапазоне скоростей (например, количество лекарственного средства за единицу времени или объем лекарственной формы за единицу времени) и также включает доставку, которая является непрерывной или по существу непрерывной или постоянной.

Термин "устройство для контролируемой доставки лекарственного средства" охватывает любое устройство, где высвобождение (например, скорость, время высвобождения) лекарственного средства или другой желательной субстанции, содержащейся в нем, контролируется с помощью или определяется самим устройством, и не поддается влиянию окружающих условий использования или где высвобождение происходит при скорости, которая является воспроизводимой в окружающих условиях использования.

Термин "по существу постоянный", употребляемый в настоящем описании, например, в контексте "по существу постоянное вливание" или "по существу постоянная доставка" относится к доставке лекарства способом, который не прерывается в течение предварительно выбранного временного интервала, где количество лекарства, полученного пациентом в течение любого 8-часового интервала в предварительно выбранном периоде действия, никогда не упадет до нуля. Более того, термин "по существу постоянная" доставка может также охватывать доставку лекарства при постоянной, предварительно выбранной скорости, или диапазоне скоростей (например, количество лекарства за единицу времени или объем лекарственной формы за единицу времени), которая не нарушается в течение предварительно выбранного периода доставки лекарства.

Термин "по существу стабильное состояние", употребляемый в настоящем описании, в контексте какого-либо биологического параметра, который может изменяться как функция от времени, означает, что этот биологический параметр имеет постоянное значение в течение промежутка времени, такого, что область под кривой, определяемая значениями биологического параметра как функции от времени в течение любого 8-часового интервала в периоде действия (ОПК_{8ч}), не более чем на примерно 20% больше или на примерно 20% меньше или предпочтительно не более чем на примерно 15% больше или на примерно 15% меньше, и более предпочтительно не более чем на примерно 10% больше или на примерно 10% меньше средней области под кривой биологического параметра за 8-часовой промежуток в течение периода действия (ОПК_{8ч} средняя). ОПК_{8ч} средняя определяется как частное (q) от области под кривой биологического параметра за полное время действия (ОПК общая), деленная на количество 8-часовых интервалов за период действия (число/3дня), т.е. $q = (\text{ОПК общая}) / (\text{число} / 3 \text{дня})$. Например, концентрация в сыворотке лекарственного средства сохраняется в стабильном состоянии в течение периода действия лекарства, когда область под кривой концентрации лекарственного средства в сыворотке в течение любого 8-часового интервала за время действия (ОПК_{8ч}) не более чем на примерно 20% больше или на примерно 20% меньше средней области под кривой концентрации лекарственного средства в сыворотке за любой 8-часовой интервал во время действия (ОПК_{8ч} средняя), т.е. ОПК_{8ч} не более чем на примерно 20% больше или на примерно 20% меньше ОПК_{8ч} средней для концентрации лекарственного средства в сыворотке за время действия лекарства.

Термин "водородная связь", употребляемый в настоящем описании, относится к силе притяжения между электроотрицательным атомом (таким как кислород, азот, сера или галоген) и атомом водорода, который связан ковалентно с другим электроотрицательным атомом (таким как кислород, азот, сера или галоген). См., например, Stryer и др. "Biochemistry", Пятое издание 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Как правило, водородная связь образуется между атомом водорода и неподеленной парой электронов другого атома. Водородная связь между водородом и электроотрицательным атомом, нековалентно связанным с ним, может существовать, если атом водорода расположен на расстоянии от примерно 2.5 до примерно 3.8 ангстрем от нековалентно связанного электроотрицательного атома, и угол, образованный этими тремя атомами (электроотрицательный атом, ковалентно связанный с водородом, водород и электроотрицательный атом, нековалентно связанный с водородом), отклоняется от 180° на примерно 45° или менее. Расстояние между атомом водорода и нековалентно связанным электроотрицательным атомом мож-

но назвать как "длина водородной связи", и угол, образованный тремя атомами (электроотрицательный атом, ковалентно связанный с водородом, водород и электроотрицательный атом, нековалентно связанный с водородом), можно назвать как "угол водородной связи". В отдельных случаях более прочные водородные связи могут образовываться, если длина водородной связи меньше; причем, в некоторых случаях длина водородной связи может изменяться от примерно 2.7 до примерно 3.6 ангстрем или примерно от 2.9 до примерно 3.4 ангстрем. В ряде случаев более прочные водородные связи образуются, если угол водородной связи близок к линейному; причем в некоторых случаях угол водородной связи может отклоняться от 180° на примерно 25° или менее, или на примерно 10° или менее.

Термин "неполярное взаимодействие", употребляемый в настоящем описании, относится к близости неполярных молекул или фрагментов, или близости молекул или фрагментов с низкой полярностью, достаточной для взаимодействия Ван-дер-Ваальса между фрагментами и/или достаточной для исключения молекул полярных растворителей, таких как молекулы воды. См., например, Stryer и др. "Biochemistry", Пятое издание 2002, Freeman & Co. Нью-Йорк. Как правило, расстояние между атомами (исключая водородные атомы) неполярно взаимодействующих фрагментов может изменяться от примерно 2.9 до примерно 6 ангстрем. В некоторых случаях пространство, разделяющее неполярно взаимодействующие фрагменты, меньше, чем пространство, которое могло бы вместить молекулу воды. Термин "неполярный фрагмент" или "фрагмент с низкой полярностью", употребляемый в настоящем описании, относится к фрагментам с низким дипольным моментом (как правило, с дипольным моментом меньше, чем дипольные моменты связи О-Н в молекуле H₂O и связи N-Н в NH₃) и/или фрагментам, которые обычно не участвуют в образовании водородной связи или электростатическом взаимодействии. Примерами фрагментов с низкой полярностью являются алкил, алкенил и незамещенные арильные фрагменты.

Термин "фрагмент S1' кармана NS3 протеазы", употребляемый в настоящем описании, относится к фрагменту NS3 протеазы, который взаимодействует с первой аминокислотой С-окончания участка расщепления полипептидного субстрата, расщепляемого NS3 протеазой (например, фрагменты NS3 протеазы, которые взаимодействуют с аминокислотой S в полипептиде DLEVVT-STWVLV). Примеры фрагментов включают, но не ограничиваются, атомы пептидной основной цепи или боковой цепи аминокислот Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 и Phe43, см. Yao и др., Structure, 1999, 7, 1353.

Термин "фрагмент S2 кармана NS3 протеазы", употребляемый в настоящем описании, относится к фрагменту NS3 протеазы, который взаимодействует со второй аминокислотой N-окончания участка расщепления полипептидного субстрата, расщепляемого NS3 протеазой (например, фрагменты NS3 протеазы, которые взаимодействуют с аминокислотой V в полипептиде DLEWT-STWVLV). Примеры фрагментов включают, но не ограничиваются, атомы пептидной основной цепи или боковой цепи аминокислот His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81, см. Yao и др., Structure, 1999, 7, 1353.

Формулировка "второй фрагмент определяет положение" первого фрагмента" используется в настоящем описании в случае, когда пространственная ориентация первого фрагмента определяется свойствами второго фрагмента, с которым первый атом или фрагмент ковалентно связан. Например, углерод в фениле может определять местоположение атома кислорода, связанного с углеродом в фениле в пространственном положении так, что атом кислорода образует водородную связь с гидроксильным фрагментом в NS3 активном участке.

Термин "алкил", употребляемый в настоящем описании, относится к одновалентному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, включая, но не ограничиваясь, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-гексил и т.п.

Термин "галоген", употребляемый в настоящем описании, относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "алкокси", употребляемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, ковалентно связанному с основной молекулой через --О-- связь. Примеры алкокси включают, но не ограничиваются, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Термин "алкенил", употребляемый в настоящем описании, относится к одновалентному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от двух до двадцати атомов углерода и двойную углеродную связь, включая, но не ограничиваясь, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п.

Термин "алкинил", употребляемый в настоящем описании, относится к одновалентному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от двух до двадцати атомов углерода и тройную углеродную связь, включая, но не ограничиваясь, 1-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил и т.п.

Термин "арил", употребляемый в настоящем описании, относится к гомоциклическому ароматическому радикалу, который является конденсированным или неконденсированным. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются, фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и т.п.

Термин "циклоалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к насыщенному алифатическому кольцу, содержащему от трех до двадцати атомов углерода, включая, но не ограничиваясь, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Термин "циклоалкенил", употребляемый в настоящем описании, относится к радикалу алифатиче-

ской кольцевой системы, содержащему от трех до двадцати атомов углерода и по крайней мере одну двойную углерод-углеродную связь в кольце. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются, циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и т.п.

Термин "полициклоалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к радикалу насыщен- ной алифатической кольцевой системы, содержащему по крайней мере два кольца, которые являются конденсированными с или без мостиковых углеродов. Примеры полициклоалкильных групп включают, но не ограничиваются, бицикло[4.4.0]деканил, бицикло[2.2.1]гептанил, адамантил, норборнил и т.п.

Термин "полициклоалкенил", употребляемый в настоящем описании, относится к радикалу алифа- тической кольцевой системы, содержащему по крайней мере два кольца, которые являются конденса- рованными с или без мостиковых углеродов, в которых по крайней мере одно кольцо содержит двойную углерод-углеродную связь. Примеры полициклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются, норборниленил, 1,1'-бициклопентенил и т.п.

Термин "полициклический углеводород", употребляемый в настоящем описании, относится к ради- калу кольцевой системы, в котором все из членов кольца являются атомами углерода. Полициклические углеводороды могут быть ароматическими или могут содержать меньше, чем максимальное количество некумулятивных двойных связей. Примеры полициклических углеводородов включают, но не ограничи- ваются, нафтил, дигидронафтил, инденил, флуоренил и т.п.

Термин "гетероциклический" или "гетероцикл", употребляемый в настоящем описании, относит- ся к радикалу циклической кольцевой системы, содержащему по крайней мере одну кольцевую систему, где один или более атомов кольца не являются углеродами, а представляют собой гетероатомы. Гетеро- циклы могут быть ароматическими или неароматическими. Примеры гетероциклических групп включа- ют, но не ограничиваются, морфолинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, пирролидинил, оксазолил, пи- ранил, пиридил, пиримидинил, пирролил и т.п.

Термин "гетероарил", употребляемый в настоящем описании, относится к гетероциклической груп- пе или одному или более колец, обычно получающихся из арена заменой одной или более метановых и/или виниленовых групп трехвалентным или двухвалентным гетероатомом, соответственно, таким об- разом, чтобы сохранить ароматическую систему в одном или более кольце. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, пиридил, пирролил, оксазолил, индолил и т.п.

Термин "арилалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к одной или более арильной группе, присоединенной к алкильному радикалу. Примеры арилалкильных групп включают, но не огра- ничиваются, бензил, фенэтил, фенпропил, фенбутил и т.п.

Термин "циклоалкилалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к одной или более циклоалкильной группе, присоединенной к алкильному радикалу. Примеры циклоалкилалкилов вклю- чают, но не ограничиваются, циклогексилметил, циклогексилэтил, цикlopентилметил, цикlopентилэтил и т.п.

Термин "гетероарилалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к одной или более ге- тероарильной группе, присоединенной к алкильному радикалу. Примеры гетероарилалкилов включают, но не ограничиваются, пиридилметил, фуранилметил, тиофенилэтил и т.п.

Термин "гетероциклилалкил", употребляемый в настоящем описании, относится к одной или более гетероциклической группе, присоединенной к алкильному радикалу. Примеры гетероциклилалкила включают, но не ограничиваются, морфолинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, тетрагид- рофуранилметил, пирролидинилпропил и т.п.

Термин "арилокси", употребляемый в настоящем описании, относится к арильному радикалу, кова- лентно связанному с основной молекулой через --O-- связь.

Термин "алкилтио", употребляемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу пря- мой или разветвленной цепи, ковалентно связанному с основной молекулой через --S-- связь.

Термин "арилтио", употребляемый в настоящем описании, относится к арильному радикалу, кова- лентно связанному с основной молекулой через --S-- связь.

Термин "алкиламино", употребляемый в настоящем описании, относится к азотсодержащему ради- калу с одной или более алкильными группами, присоединенными к нему. Так, моноалкиламино относит- ся к азотсодержащему радикалу с одной алкильной группой, присоединенной к нему, и диалкиламино относится к азотсодержащему радикалу с двумя алкильными группами, присоединенными к нему.

Термин "цианоамино", употребляемый в настоящем описании, относится к азотсодержащему ради- калу с нитрильной группой, присоединенной к нему.

Термин "карбамил", употребляемый в настоящем описании, относится к RNHCOO-- .

Термин "кетон" и "карбонил", употребляемый в настоящем описании, относится к C=O .

Термин "карбокси", употребляемый в настоящем описании, относится к -COOH .

Термин "сульфамил", употребляемый в настоящем описании, относится к $\text{-SO}_2\text{NH}_2$.

Термин "сульфонил", употребляемый в настоящем описании, относится к -SO_2- .

Термин "сульфинил", употребляемый в настоящем описании, относится к -SO- .

Термин "тиокарбонил", употребляемый в настоящем описании, относится к C=S .

Термин "тиокарбокси", употребляемый в настоящем описании, относится к CSOH .

Как указано в настоящем описании, радикал обозначает вид молекулы с одним неспаренным электроном так, что вид молекулы, содержащей радикал, может быть ковалентно связан с другим видом молекулы. Следовательно, в данном контексте, радикал не обязательно является свободным. В некоторой степени, радикал указывает на конкретную часть большей молекулы. Термин "радикал" может быть использован взаимозаменяемо с термином "группа".

Как указано в настоящем описании, замещенная группа происходит от незамещенной основной структуры, где один или более атомов водорода может быть заменен на другой атом или группу. При замещении группа (группы) заместитель является одной или более группой, индивидуально и независимо выбранной из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкенила, C₁-C₆-алкинила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-гетероциклоалкила (например, тетрагидрофурила), арила, гетероарила, галогена (например, хлора, брома, йода и фтора), циано, гидроксид, C₁-C₆ алкокси, арилокси, сульфгидрила (меркапто), C₁-C₆-алкилтио, арилтио, моно- и ди(C₁-C₆)алкиламино, четвертичных аммониевых солей, амино(C₁-C₆)алкокси, гидроксид(C₁-C₆)алкиламино, амино(C₁-C₆)алкилтио, цианоамино, нитро, карбамила, кето (окси), карбонила, карбокси, гликолила, глицила, гидразино, гуанила, сульфамила, сульфонила, сульфонила, тиокарбонила, тиокарбокси и их комбинаций. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные перечисленных выше заместителей, известны специалистам в области техники и могут быть найдены в литературе, такой как Greene and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные Группы в Органическом Синтезе), John Wiley and Sons: New York, 1999. В случае, когда заместитель описан как "возможно замещенный", это значит, что заместитель может быть замещен вышеуказанными заместителями.

В описываемых соединениях могут присутствовать асимметрические атомы углерода. Все такие изомеры, включая диастереомеры и энантиомеры, а также их смеси, включены в объем указанных соединений. В отдельных случаях, соединения могут существовать в таутомерных формах. Подразумевается, что все таутомерные формы также включены в объем изобретения. Подобным образом, когда соединения содержат алкенильную или алкениленовую группу, существует возможность образования цис- и транс-изомерных форм соединений. Как цис-, так и транс-изомеры, также смеси цис- и транс-изомеров также рассматриваются как включенные в объем изобретения. Таким образом, ссылка на соединение включает все из вышеуказанных изомерных форм, если в контексте четко не указано иное.

Различные формы включены в варианты реализации изобретения, включая полиморфы, сольваты, гидраты, конформеры, соли и пролекарственные производные. Полиморф представляет собой соединение, имеющее одинаковую химическую формулу, но его структура отличается от структуры данного химического соединения.

Сольват представляет собой соединение, образованное при сольватации (комбинация молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества). Гидрат представляет собой соединение, образованное включением воды. Конформер представляет собой структуру, которая является конформационным изомером. Конформационный изомеризм представляет собой явление существования молекул с одинаковой структурной формулой, но различными конформациями (конформерами) атомов при вращении связи. Соли соединений могут быть получены способами, известными специалистам в данном уровне техники. Например, соли соединений могут быть получены взаимодействием соответствующего основания или кислоты со стехиометрическим эквивалентом соединения. Пролекарство представляет собой соединение, которое претерпевает биотрансформацию (химическое превращение) перед проявлением фармакологического эффекта. Например, пролекарство может быть рассмотрено в качестве лекарства, содержащего специфические защитные группы, используемые в краткосрочном способе изменить или устранить нежелательные свойства в основной молекуле. Таким образом, ссылка на соединение включает все из вышеуказанных форм, если в контексте четко не прописано иное.

Там, где указан диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение до одного знака после запятой в единицах нижнего граничного значения, если не указано другое, между верхним и нижним граничным значением этого диапазона и любое другое указанное значение или промежуточное значение в этом заявленном диапазоне охватывается вариантами реализации изобретения. Верхнее и нижнее граничные значения этих более малых диапазонов также независимо могут быть включены в эти более малые диапазоны и также охватываются объемом настоящего изобретения, при условии исключения любого граничного значения в заявленном диапазоне. Там, где заявленный диапазон включает один или оба граничных значения, диапазоны, исключающие или один или оба граничных значения, также включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические или научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же самое значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой данное изобретение относится. Хотя любые методы и материалы, подобные или эквивалентные тем, что описаны здесь, могут быть также использованы в практической части или исследованиях настоящего изобретения, предпочтительные способы и материалы все же указаны в описании. Все публикации, использованные здесь, приводятся посредством ссылки для описания и раскрытия способов и/или материалов с целью, с которой публикации и приведены.

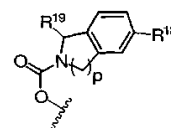
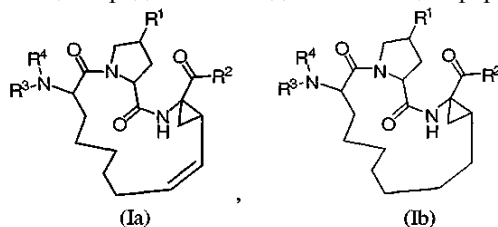
Необходимо отметить, что, как указано в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, если не указано иное. Таким образом,

например, отсылка к какому-либо "способу" включает множество таких способов и отсылка к "какой-либо дозе" включает отсылку к одной или более дозам и их эквивалентам, известным специалисту в области техники, и т.д.

Настоящие варианты реализации изобретения предлагают соединения формул (I)-(VIII), а также фармацевтические составы и формы, содержащие любое соединение формул (I)-(VIII). Заявленное соединение полезно для лечения инфекции ВГС и других заболеваний, как описано ниже.

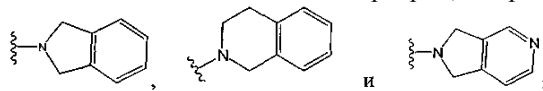
Соединения.

Настоящие варианты реализации предлагают соединения общей формулы (Ia) или (Ib)



или их фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой H, или $OC(=O)-R^{1a}$, где

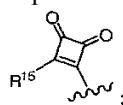
R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила,



пирролила, оксазолила,

R^2 представляет собой гидроксил или NHR^5 ;

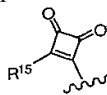
R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-



тиазола и

R^4 представляет собой водород или метилциклопропил;

R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила, карбонилциклопропила,

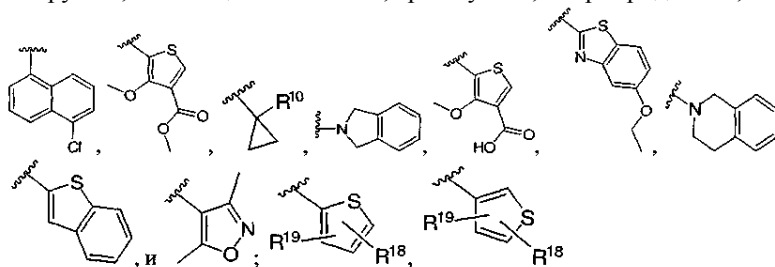


SO_2R^8 , CN и

R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фуридила, фторированного алкила и гидроксильированного алкила;

R^7 представляет собой цикlopentил или C_1-C_6 -алкил;

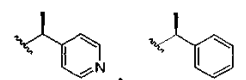
R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,



R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или фторированный C_{1-4} -алкил;



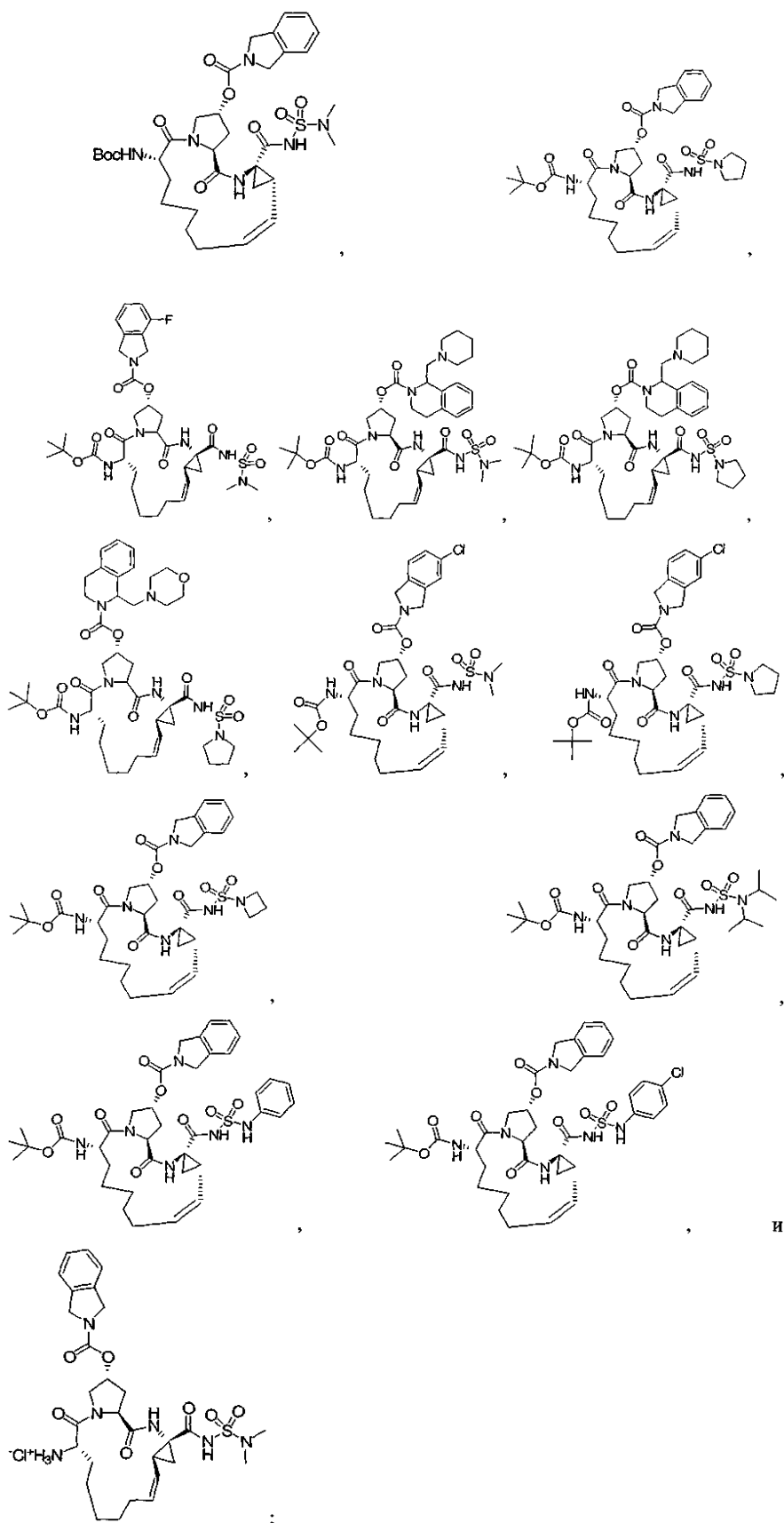
R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CH_2R^{16}R^{17}$ и фторированного алкила, или

R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} ;

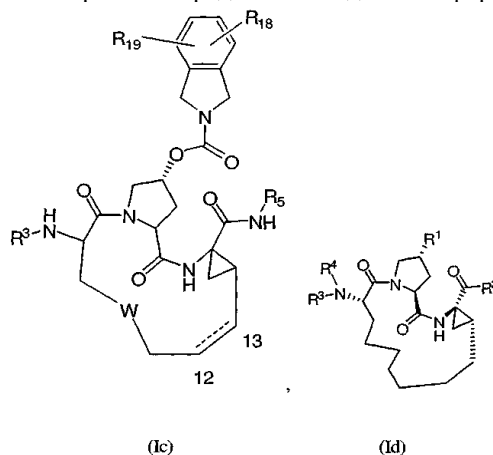
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, или алкил, или циклоалкил;
 R^{16} представляет собой пиридилил;
 R^{17} представляет собой H или метил;
 R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ; и
 при условии, что соединения общей формулы (Ia) и (Ib) не выбраны из группы, состоящей из



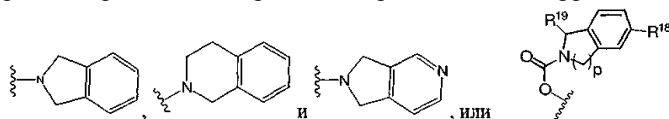
при этом возможные заместители включают один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкинила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_3 - C_6 -гетероциклоалкила, C_{6-18} -арила, гетероарила, галогена, циано, гидроксид, C_1 - C_6 -алкокси, арилокси, сульфгидрила, C_1 - C_6 -алкилтио, C_{6-18} -арилтио, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, четвертичной аммониевой соли, амино(C_1 - C_6)алкокси, гидроксид(C_1 - C_6)алкиламино, амино(C_1 - C_6)алкилтио, цианоамино, нитро, карбамида, кето, карбонила, карбокси, гликолила, глицила, гидразино, гуанила, сульфила, сульфонил, сульфинил, тиокарбонила, тиокарбокси; и при этом гетероарил является 4-10-членной моноциклической или бициклической кольцевой системой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

Другой вариант реализации изобретения предлагает соединение формулы (Ic) или (Id)

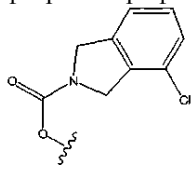


или их фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой H, $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



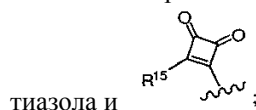
где R^{18} представляет собой H, фтор или трифторметил, p равно 1;



R^{19} представляет собой H или

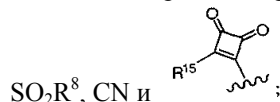
R^2 представляет собой NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-



R^4 представляет собой водород или циклопропилметил;

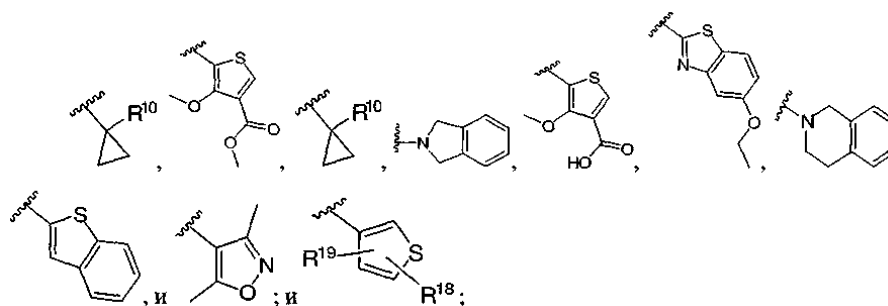
R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила, циклопропилкарбонила,



R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фурила, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой цикlopентил или C_1 - C_6 -алкил;

R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,

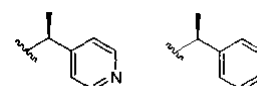




где R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

R⁹ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;



R¹² выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, фенила, , , хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH₂R¹³, CHR¹⁶R¹⁷ и фторированного C₁₋₆-алкила, или R¹¹ и R¹² вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора,

R^{13} представляет собой пиридинил или CH_2R^{14} ;

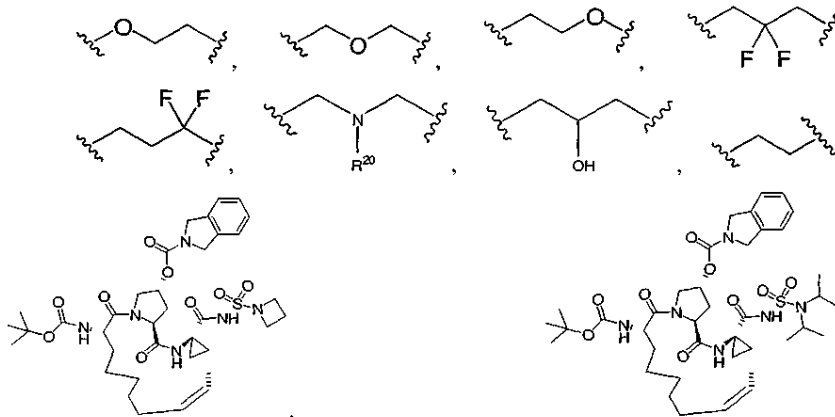
R¹⁴ выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

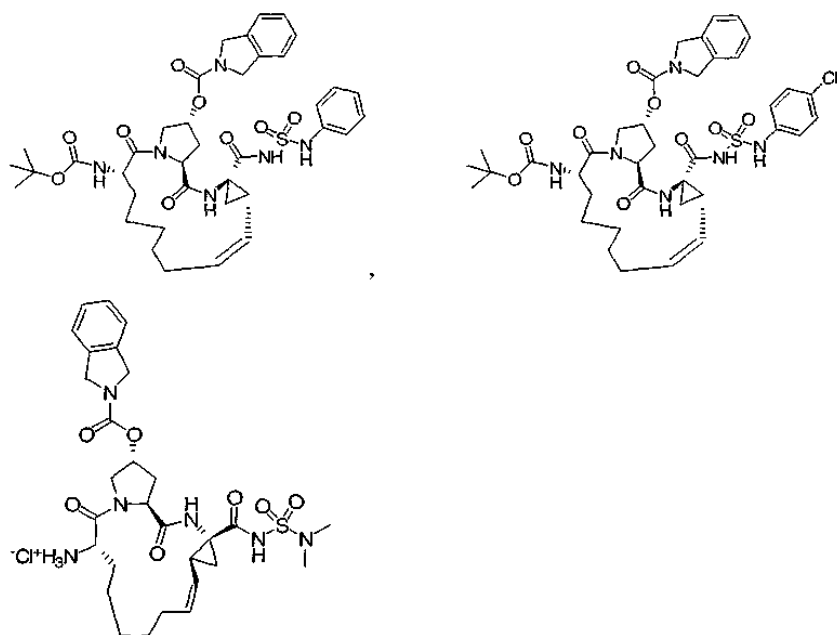
R¹⁵ представляет собой NR¹¹R¹², C₁₋₆-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

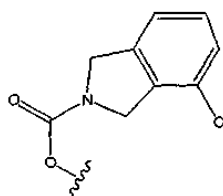
R¹⁷ представляет собой Н или метил; и

при условии, что соединения общей формулы (Ic) и (Id) не являются выбранными из группы, состоящей из

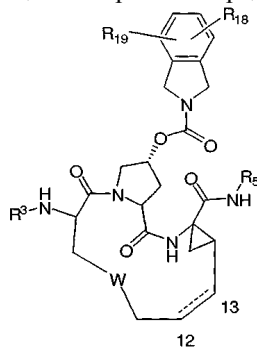




Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^1 представляет собой



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение общей формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , возможно замещенного 2-тиазола;

R^5 выбирают из группы, состоящей из циклопропилметила или SO_2R^8 ;

R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фурилы, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой цикlopentил или C_{1-6} -алкил;

R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, возможно замещенного фенила и

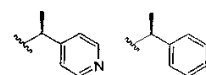
R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-3} -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;



R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или



R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} ;

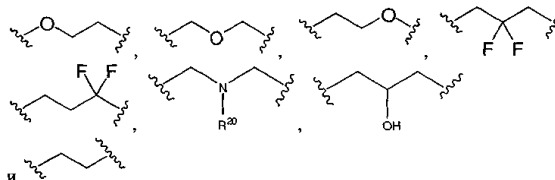
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил;

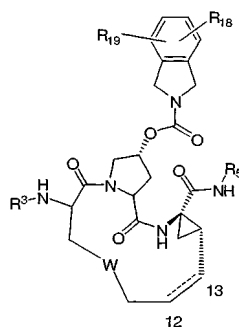
R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

W выбирают из группы



R^{20} представляет собой H, CH_3 , C_{1-6} -алкил, фторированный C_{1-6} -алкил или SO_2Ar , связь 12-13 представляет собой одинарную или двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше и обладающее структурой



или его фармацевтически приемлемую соль.

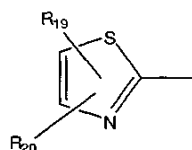
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^{13} представляет собой пиридинил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^5 представляет собой SO_2R^8 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где

R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$ или .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, R^3 представляет собой CO_2R^7 , CH_2R^6 , H или возможно замещенный тиазол общей структурной формулы

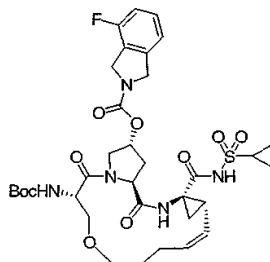


при этом возможные заместители представляют собой:

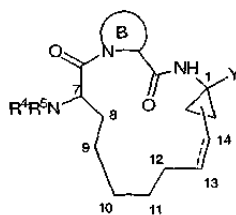
R^{19} независимо представляет собой H, галоген, метил или CF_3 ;

R^{20} независимо представляет собой H или возможно замещенное фенильное кольцо.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу

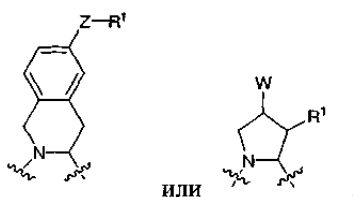


Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (III)



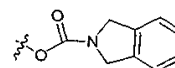
(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо В выбирают из



Z представляет собой связь, O или S;

R¹ представляет собой H, C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;



W выбирают из водорода, галогена, OCH₃, SR³, NHR³, CH(R³)₂ или

R³ представляет собой H, C₁₋₈-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или C₇₋₁₀-ариалалкил;

R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C₁₋₆-алкила, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкил-C₄₋₁₀-циклоалкила, фенила, бензила, C(O)NR⁸R⁸, C(S)NR⁸R⁸, S(O)₂R⁸ или (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

где R⁸ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкил-C₃₋₇-циклоалкила, C₆- или C₁₀-арила, C₁₋₆-алкил-C₆- или C₁₀-арила, C₃₋₇-циклоалкила, сконденсированного с C₆-арилом, тетрагидрофуранового кольца, тетрагидропиранового кольца, бензила или фенила;

R²¹ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, фенила, C₆- или C₁₀-арила, пиридила, пиримидила, пиразинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тифенокси;

R²² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила или фенила;

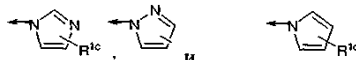
Y имеет формулу, выбранную из -C(O)NHS(O)₂R^{1a}, -C(O)NHS(O)₂NR^{1a}R^{1b}, -C(O)NHR^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(O)NHC(O)R^{1a}, -C(O)NHS(O)₂R^{1a} или -C(O)NHS(O)R^{1a};

где R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, представляют собой замещенный C₃₋₇-циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C₂-алкила, C₄₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-алкил-C₃₋₁₀-циклоалкила, C₁₀-арила, C₁₋₆-алкил-C₆- или C₁₀-арила, C₂₋₆-алкенил-C₆- или C₁₀-арила, C₁₋₆-алкилгетероарила или C₁₋₆-алкилгетероцикла, при этом гетероарильная часть C₁₋₆-алкилгетероарила в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

гетероциклическая часть C₁₋₆-алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

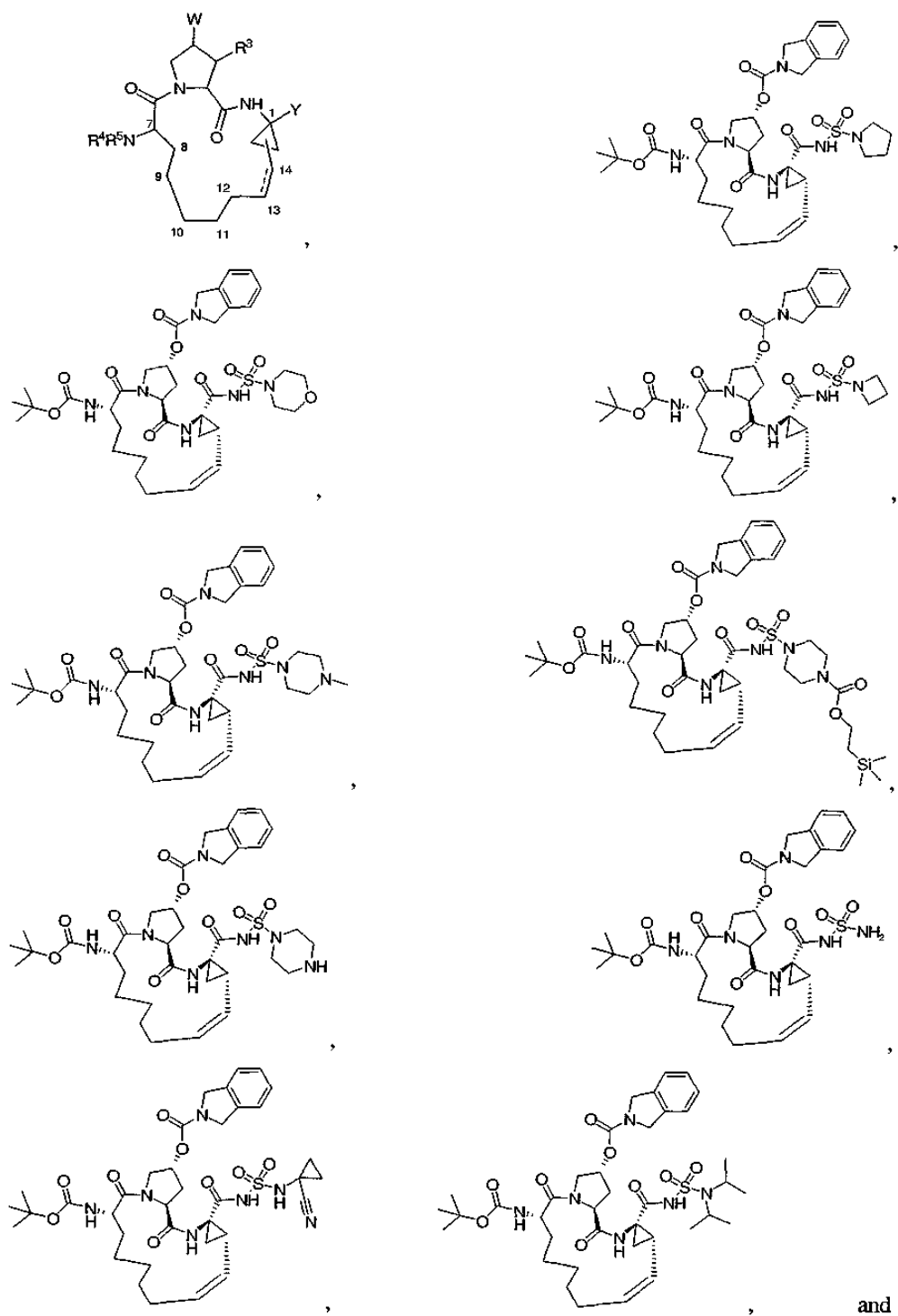
NR^{1a}R^{1b} образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо или

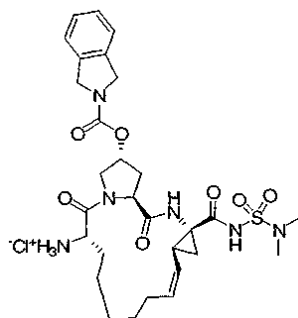
NR^{1a}R^{1b} представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



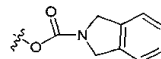
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкокси, NO₂, N(R^{1d}), NH(CO)R^{1d} или NH(CO)NHR^{1d}, где каждый R^{1d} представляет собой независимо H, C₁₋₆-алкил или C₃₋₆-циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1c}$, где R^{1c} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и при условии, что соединения формулы (III) не выбираются из группы, состоящей из





Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где



W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $\text{CH(R}^3)_2$ или

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

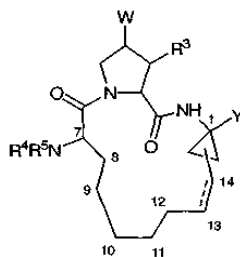
R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C(O)R^8 , C(O)OR^8 , C_{3-7} -циклоалкила, алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила; и

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{4-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

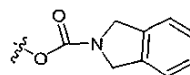
$\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, где



W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $\text{CH(R}^3)_2$ или

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C(O)R^8 , C(O)OR^8 , C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;

где R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила;

Y имеет формулу, выбранную из $-\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)NHS(O)}_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$, $-\text{C(O)NHR}^{1a}$, $-\text{C(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)NHC(O)R}^{1a}$, $-\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}^{1a}$ или $-\text{C(O)NHS(O)R}^{1a}$;

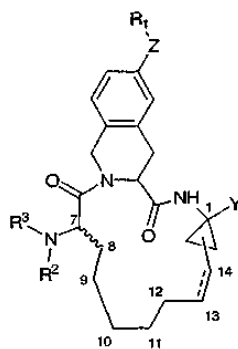
где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{4-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

$\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо, пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и

при условии, что соединения формулы (IV) не выбраны из группы, состоящей из



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой H, C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;

R^2 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, замещенный фенил, C_{1-6} -алкокси или замещенный C_{1-6} -алкокси;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ или $S(O)_2R^5$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{3-7} -циклоалкила, сконденсированного с C_6 -арилом, бензила, фенила или замещенного фенила;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^4$ или карбоксильную кислоту формулы $-C(O)OH$;

где R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 -арил или замещенный C_6 -арил;

Z представляет собой связь, O или S; и

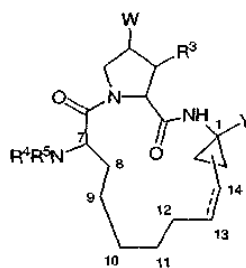
пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^1 представляет собой фенил, замещенный галогеном, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкилом, замещенным до 3 атомами фтора, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси, замещенным до 3 атомами фтора, циано, гидроксид, нитро, NH_2 , NHR^2 или NR^2R^3 .

R^2 представляет собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

R^5 и R^6 , каждый индивидуально, представляют собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора. R^4 представляет собой C_6 -арил, замещенный до трех атомов галогена.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее формулу (VI)



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

W выбирают из галогена, OCH_3 , SR^{15} , NHR^{15} или CHR^3R^{15} , где R^{15} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-8} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или C_{7-10} -арилалкила;

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^4 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный бензил;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$.

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил, или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

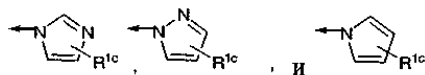
Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, фенила, циано, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила или гетероарил- C_{1-6} -алкила, или

Y представляет собой ацилсульфонамид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$ или ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила, C_6 - или C_{10} -арила или гетероароматического кольца; или

Y представляет собой ацилсульфамид формулы $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила и C_6 - или C_{10} -арила или гетероцикла, при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикале R^9 или гетероароматическое кольцо в радикале R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенный или незамещенный 3-6-членный алкилциклический амин или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из



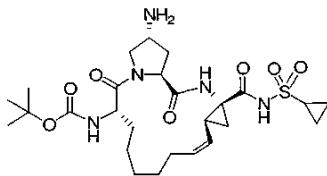
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил, или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1c}$, где R^{1c} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиазанила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси;

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила; и

при условии, что соединения формулы (VI) не являются



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R^{15} является замещенным до трех раз галогеном или C_{1-6} -алкильными группами;

R^4 представляет собой фенил или бензил, замещенный до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца, или

R^8 представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 тетрагид-

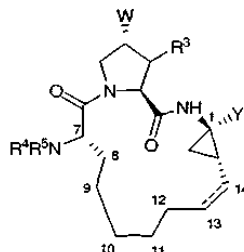
ропиранового кольца;

R^9 является замещенным следующими заместителями: C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамином, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R^{21} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R^{22} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу (VIa)



(VIa)

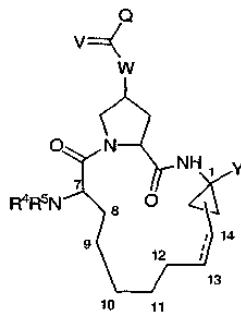
где пунктирная линия обозначает возможную цис-двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 выбирают из группы, состоящей из CH_2 - C_{3-6} -циклоалкила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -циклоалкила, CH_2C_{6-10} -арила, $CH(CH_3)C_{6-10}$ -арила, CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано или C_{1-3} -алкокси; и при этом гетероарильная группа CH_2 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

ацилсульфонамид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$ или ацилсульфониимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{5-10} -арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, или C_{1-6} -алкокси, или R^9 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 3 атомами фтора;

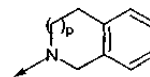
сульфониимид формулы $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до двух раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом, или R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H и C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VII)



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где



Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо или 1, или

Q представляет собой R^1-R^2 , где R^1 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиофена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R^2 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиофена, бензофурана, индола или бензимидазола;

R^4 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, или замещенный или незамещенный фенил; или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

V выбирают из O, S или NH;

W выбирают из O, NH или CH_2 ;

Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, фенила, циано, C_{3-7} -циклоалкила или C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила или гетероарил- C_{1-6} -алкила;

или Y представляет собой ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{5-10} -арилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, гетероароматического кольца;

при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикале R^9 или гетероароматическое кольцо в радикале R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиразинила, тиенила, фуранила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси; и

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкокси, замещенным C_{1-6} -алкокси, C_6 - или C_{10} -ариллом, пиридиллом, пиримидиллом, тиениллом, фураниллом, тиазолиллом, оксазолиллом, фенокси, тиофенокси, сульфонилом, мочевиной, тиомочевиной, амидо, кето, карбоксиллом, карбамиллом, сульфоксидом, сульфеном, аминоксидом, алкоксигетероцикллом, C_{1-6} -алкиламином, C_{1-6} -алкилкарбоксиллом, карбониллом, спироциклическим циклопропиллом, спироциклическим циклобутиллом, спироциклическим циклопентиллом или спироциклическим циклогексиллом; причем гетероциклическая часть алкоксигетероцикла представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

R^1 или R^2 является замещенным NR^6R^7 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

фенильная или бензильная группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -

циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксиг-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца, или

R⁸ представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрагидропиранового кольца;

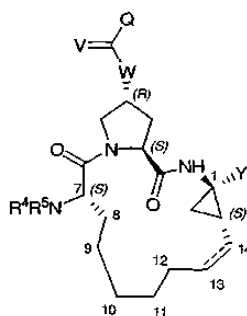
R⁹ является замещенным C₁₋₆-алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидроксиг, C₁₋₆-алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигалкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²¹ является замещенным галогеном, циано, гидроксиг, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксиг-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²² является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксиг, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом;

в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH₂.

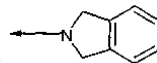
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее структурную формулу (VIIa)



(VIIa)

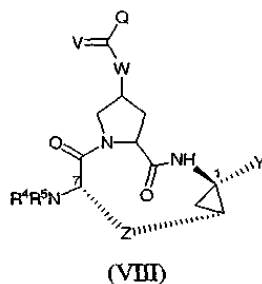
где пунктирная линия между положениями 13 и 14 обозначает возможную цис-двойную связь;

Y представляет собой амид формулы -C(O)NHR⁹, где R⁹ выбирают из группы, состоящей из CH₂-C₃₋₆-циклоалкила, CH(CH₃)C₆₋₁₀-циклоалкила, CH₂C₆₋₁₀-арила, CH(CH₃)C₆₋₁₀-арила, CH₂-гетероарила и CH(CH₃)гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, трифторметилом, галогеном, циано или C₁₋₃-алкокси; и при этом гетероарильная группа CH₂-гетероарила и CH(CH₃)гетероарила, каждая независимо, представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; где Y представляет собой ацилсульфоксид формулы -C(O)NHS(O)R⁹, где R⁹ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил или C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, C₅₋₁₀ арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, галогеном, циано, нитро, гидроксиг или C₁₋₆-алкокси, или R⁹ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксиг, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксиг-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 3 атомами фтора.



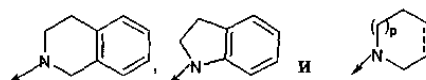
где Q представляет собой основное кольцо, выбранное из двух раз NR⁶R⁷, галогеном, циано, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксиг-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее структурную формулу (VIII)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо, выбранное из



где p равно 0 или 1, или Q представляет собой R^1-R^2 , где R^1 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиофена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R^2 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиофена, бензофурана, индола или бензимидазола;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила, или замещенного или незамещенного бензила;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, или замещенный или незамещенный фенил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, гетероароматического кольца, при этом гетероароматическое кольцо радикала R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; или

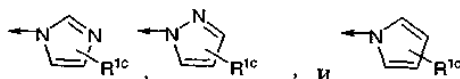
Y представляет собой карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или C_6 - или C_{10} -арила;

или R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкил циклический амин или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1c}$, где R^{1c} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил;

пунктирная линия возможно представляет двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -

циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, фенила, C₆- или C₁₀-арила, пиридила, пиримидила, пиазинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси; и

R²² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила или фенила.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, замещенным C₁₋₆-алкилом, замещенным C₁₋₆-алкокси, C₆- или C₁₀-арилем, пиридилем, пиримидилом, тиенилом, фурилом, тиазолилом, оксазолилом, фенокси, тиофенокси, сульфонилом, мочевиной, тиомочевиной, амидом, кетом, карбоксилем, карбамидом, сульфидом, сульфоксидом, сульфеном, амином, алкоксиамином, алкоксигетероциклом, C₁₋₆-алкиламином, C₁₋₆-алкилкарбоксамидом, карбонилем, спироциклическим циклопропилом, спироциклическим циклобутилом, спироциклическим циклопентилом или спироциклическим циклогексидом; причем гетероциклическая часть алкоксигетероцикла представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

R¹ или R² является замещенным следующими заместителями: NR⁶R⁷, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

фенильная или бензиловая группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R⁸ является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксидом, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца, или R⁸ представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрагидропиранового кольца;

R⁹ является замещенным C₁₋₆-алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C₁₋₆-алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксидалкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²¹ является замещенным галогеном, циано, гидроксидом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, фенилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора;

R²² является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом;

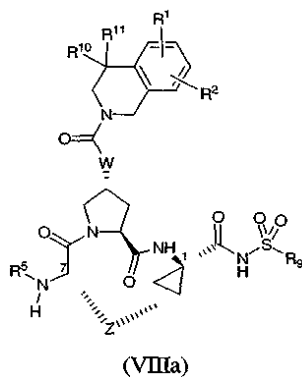
в случае, когда V равно O или S, W выбирают из O, NH или CH₂;

в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH₂;

R^{1a} или R^{1b} является замещенным галогеном, циано, нитро, нитро, C₁₋₆-алкокси, амидом, фенилом, гидроксидом, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, замещенный до 5 атомами фтора;

NR^{1a}R^{1b} представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, замещенный галогеном, циано, нитро, C₁₋₆-алкокси, амидом или фенилом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее общую формулу (VIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^5 представляет собой H, $C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{5-6} -циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

R^9 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкокси;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-3} -алкил или

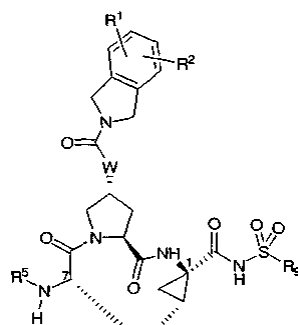
R^{10} и R^{11} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

W выбирают из O или NH;

Z является C_{5-7} -насыщенной или ненасыщенной цепью, содержащей один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁶; и

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее общую формулу (VIIIb)



(VIIIb)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^5 представляет собой H, $C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{5-6} -циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

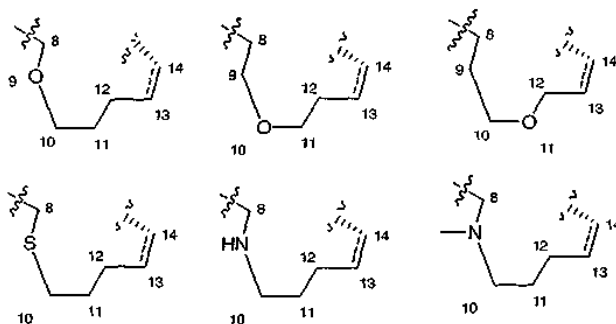
R^9 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкокси;

W выбирают из O или NH;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁶;

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Z представляет собой цепь, выбранную из



пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

где R^1 представляет собой F;

R^2 представляет собой H;

W представляет собой O;

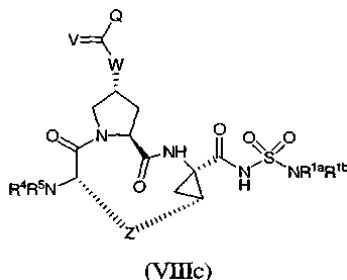
R^5 представляет собой $C(O)OR^8$;

R^6 представляет собой циклопропил;

R^8 представляет собой трет-бутил;

R^9 представляет собой циклопропил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VIIIc)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

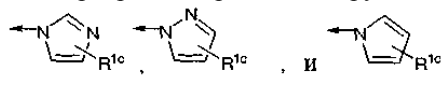
R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз заместителями, выбранными из галогена, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H и C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H или возможно замещенный гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно имеет от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех галогенов, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



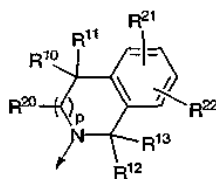
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

когда V представляет O или S, W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} , когда V представляет NH, W выбирают из NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, или C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора;

Q представляет собой бициклический амин со структурой



где R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, замещенный до 5 атомами фтора, C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, фуранил, тиазолил, оксазолил, фенокси, тиофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m=0, 1$ или 2), $NHS(O)_2R^8$;

указанный тиенил, пиримидинил, фуранил, тиазолил и оксазолил в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, фенокси и тиофенокси в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

где R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил,

С₆- или С₁₀-арил, гидроксис-С₁₋₆-алкил, С₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, (CH₂)_nNR⁶R⁷ или (CH₂)_nC(O)OR¹⁴, где R¹⁴ представляет собой H, С₁₋₆-алкил, С₃₋₇-циклоалкил, С₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксис, С₁₋₆-алкоксис или фенилом, или R¹⁴ представляет собой С₆- или С₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксис, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксис-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, С₁₋₆-алкоксис, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный С₆- или С₁₀-арил в определении R¹⁰ и R¹¹ является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксис, С₁₋₆-алкилом, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, С₁₋₆-алкоксис, гидроксис-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, С₁₋₆-алкоксис, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R¹⁰ и R¹¹ вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; или R¹⁰ и R¹¹ объединяются в O;

где $p=0$ или 1 ;

R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой H, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, C₆- или C₁₀-арил, гидрокси-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴, где R¹⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₁₋₆-алкокси или фенилом, или R¹⁴ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C₆- или C₁₀-арил в определении R¹² и R¹³ является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R¹² и R¹³ вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

где R²⁰ представляет собой H, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, C₆₋ или C₁₀-арил, гидроксигруппы, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, (CH₂)_nNR^{6,7}, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴, где R¹⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппы, C₁₋₆-алкокси или фенилом, или R¹⁴ представляет собой C₆₋ или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппы, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппы, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; указанный C₆₋ или C₁₀-арил в определении R¹² и R¹³ является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппы, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппы, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

где $n=0-4$;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппой, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R⁶ и R⁷ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолин, пирролин, пиперидин, пиперазин или морфолин;

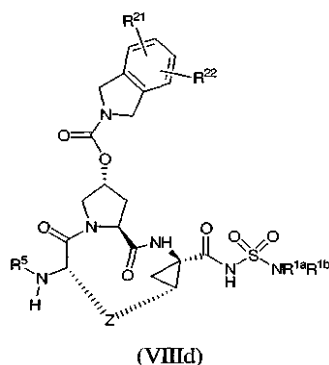
Z представляет собой C₅₋₇-насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁶;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппой-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-\dot{C}(\dot{O})R^8$, $C(O)OR^8$ или $S(O)_2R^8$;

R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или R⁸ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

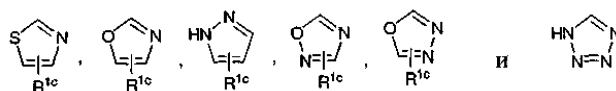
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, имеющее формулу (VIIId)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

(a) R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо, или фенилом; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый, представляют собой независимо H или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно содержит от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом;

(b) R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

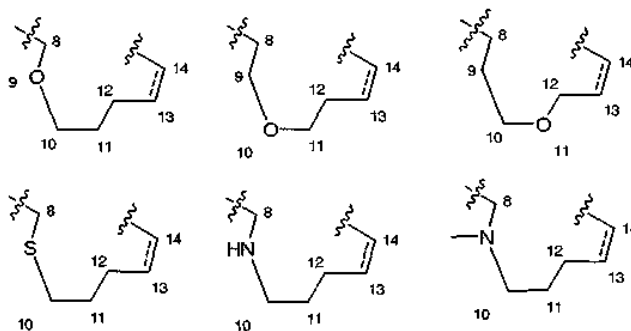
(c) R^5 представляет собой H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ или $C(O)OR^8$;

(d) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил;

(e) R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или 3-тетрагидрофурил; и

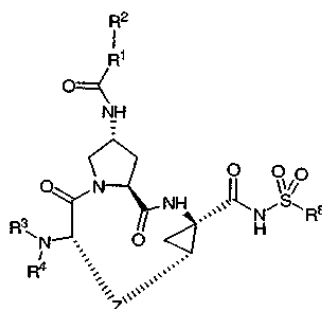
(f) Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где Z представляет собой цепь, выбранную из



пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, имеющее формулу (VIIIe)



(VIIIe)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, пиридин, пирозин, пиримидин, пиридазин, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидрокси- C_{1-6} -алкилов или C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R^2 представляет собой H, фенил, пиридин, пирозин, пиримидин, пиридазин, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый из которых возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогенов, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидрокси- C_{1-6} -алкилов, C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^7 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом; или R^7 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^8 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидрокси, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкокси.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где

R^1 представляет собой фенил, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран или бензоимидазол, каждый возможно замещен 1-2 NR^5R^6 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^2 представляет собой H, фенил, пиридин, пиримидин, тиазол, оксазол, изоксазол или пиразол, каждый возможно замещен 1-2 NR^5R^6 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-4} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$ или $S(O)_2R^7$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -

циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁵ и R⁶ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или

R⁷ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, где R¹ представляет собой фенил, бензотиазол или бензотиофен, каждый возможно замещен 1-2 галогеном, гидрокси, C₁₋₂-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R² представляет H или фенил, возможно замещенный 1-2 галогеном, гидрокси или C₁₋₃-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил, C(O)NR⁵R⁶, C(O)R⁷ или C(O)OR⁷;

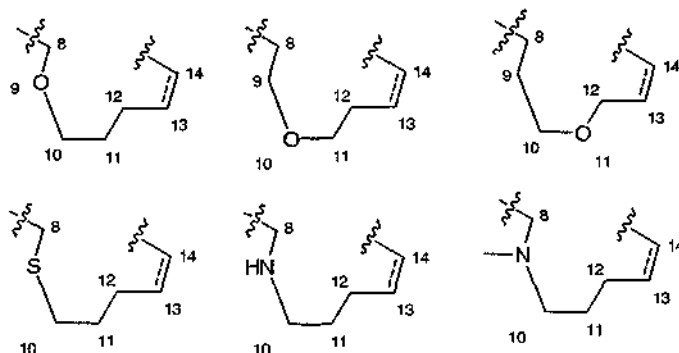
R⁵ представляет собой H и

R⁶ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R⁷ представляет собой C₁₋₆-алкил или C₃₋₇-циклоалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до трех раз галогеном или фенилом; или R⁷ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который возможно замещен одним галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; и

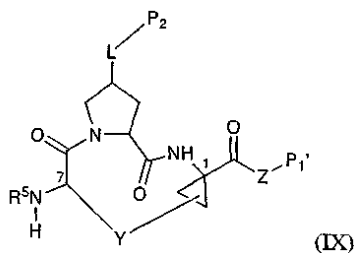
R⁸ представляет собой C₁₋₃-алкил, C₃₋₄-циклоалкил или фенил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, гидрокси, C₁₋₃-алкилом или C₁₋₃-алкокси.

Z представляет собой цепь, выбранную из



пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

а) Z представляет собой группу, способную образовывать водородную связь с имидазольным фрагментом His57 NS3 протеазы и образовывать водородную связь с атомом азота Gly137 NS3 протеазы;

б) P1' представляет собой группу, способную участвовать в неполярном взаимодействии по крайней мере с одним фрагментом S1' кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из Lys136,

Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 и Phe43;

с) L представляет собой линкерную группу, содержащую от 1 до 5 атомов, выбранных из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, водорода и серы;

d) P₂ выбирают из группы, состоящей из незамещенного C₆₋₁₀-арила, замещенного C₄₋₁₀-арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного гетероциклила и замещенного гетероциклила; положение P₂ определяется L с целью создания неполярного взаимодействия по крайней мере с одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81;

где гетероарильная часть незамещенного гетероарила и замещенного гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система включает по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

где гетероциклическая часть незамещенного гетероцикла и замещенного гетероцикла, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

e) R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, C(O)NR⁶R⁷ и C(O)OR⁸;

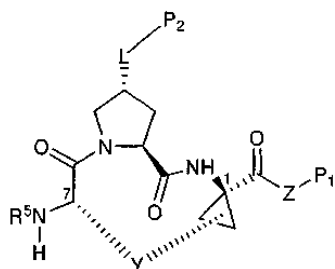
f) R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-алкилциклоалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-алкилциклоалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R⁶ и R⁷ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

g) R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-алкилциклоалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или R⁸ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-алкилциклоалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидрокси-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 групп с фтором; или R⁸ представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца; или R⁸ представляет собой тетрапирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрапиранового кольца;

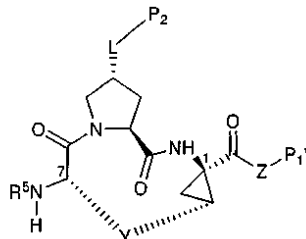
(h) Y представляет собой C₅₋₇-насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁹;

(i) R⁹ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы



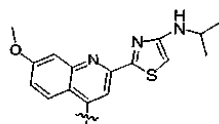
Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы



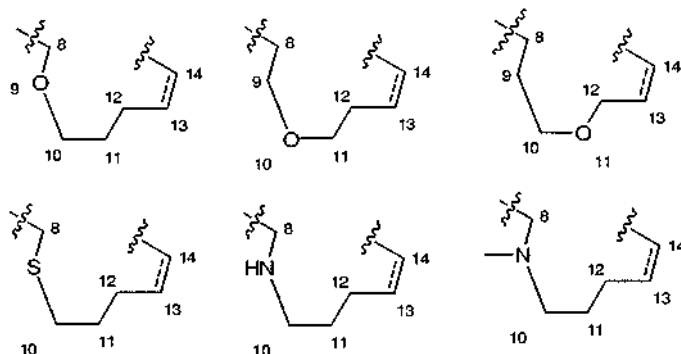
где L состоит от 2 до 5 атомов, L содержит группу -W-C(=V)-, где V и W каждый индивидуально выбирают из O, S или NH;

L выбирают из группы, состоящей из сложного эфира, амида, карбамата, тиоэфира и тиоамида;

положение P₂ определяется L с целью создания водородных связей с по крайней мере одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81, P₂ представляет собой



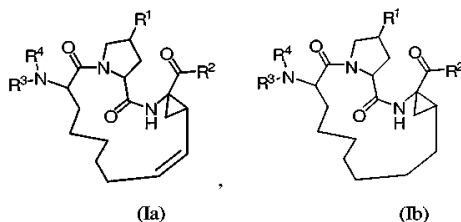
Y представляет собой цепь, выбранную из



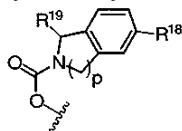
пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из соединений, представленных в табл. 1-8, как указано в описании, и соединений с номерами 100, 701-706, 801, 922, 927, 2001-2011, 2101-2154, 2201-2252, 2301-2322, 2401-2404, 2501-2502 и 2601-2604.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение общей формулы (Ia) или (Ib)



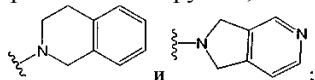
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где



R¹ представляет собой H,

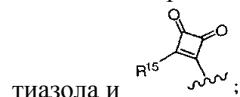
где p равен 1, или OC(=O)-R^{1a}, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, вы-

бранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



R² представляет собой NHR⁵;

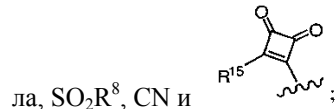
R³ выбирают из группы, состоящей из H, CH₂R⁶, COR⁶, CO₂R⁷, CSNH₂, возможно замещенного 2-



тиазола и

R⁴ представляет собой водород и циклопропилметил;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из фенила, CH₂C(CF₃)₂OH, C₃-C₇ алкила, циклопропилкарбони-



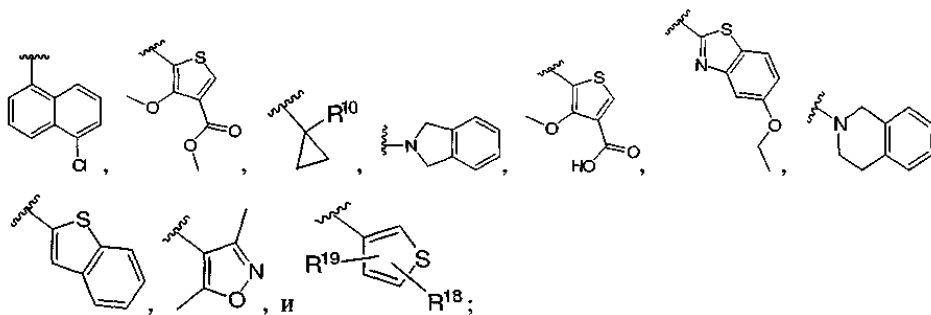
ла, SO₂R⁸, CN и

R⁶ выбирают из группы, состоящей из R⁹, возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобу-

тила, возможно замещенного фуридила, фторированного C₁₋₆-алкила и гидроксированного C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой циклопентил или C₁-C₆-алкил;

R⁸ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, хлорпиридинила,

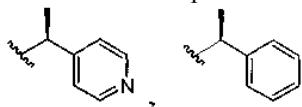




R⁹ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-фторированный алкил;

R¹² выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, фенила,





, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $\text{CH}_2\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{CHR}^{16}\text{R}^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное 2 атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} .

R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

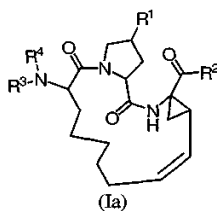
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридинил:

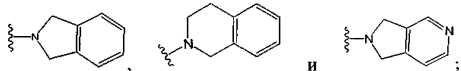
R^{17} представляет собой Н или метил;

R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 .

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, формулы (Ia)



где R^1 представляет собой H или $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



R^2 представляет собой NHR^5 :

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 и CO_2R^7 ;

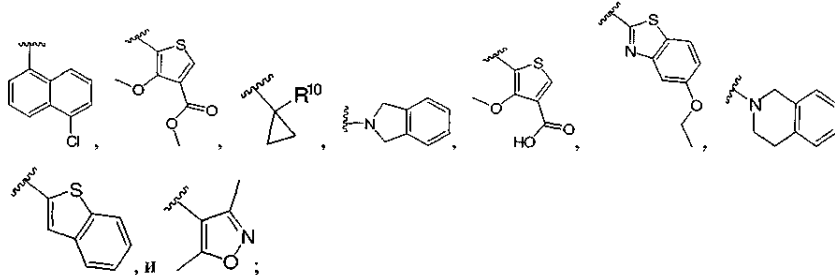
R^4 представляет собой водород;

R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила и SO_2R^8 ;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила или возможно замещенного фурила;

R⁷ представляет собой цикlopентил или C₁-C₆-алкил;

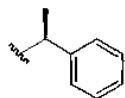
R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,



R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой Н или метил;

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила,



, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} и $CHR^{16}R^{17}$;

R^{13} представляет собой пиридинил;

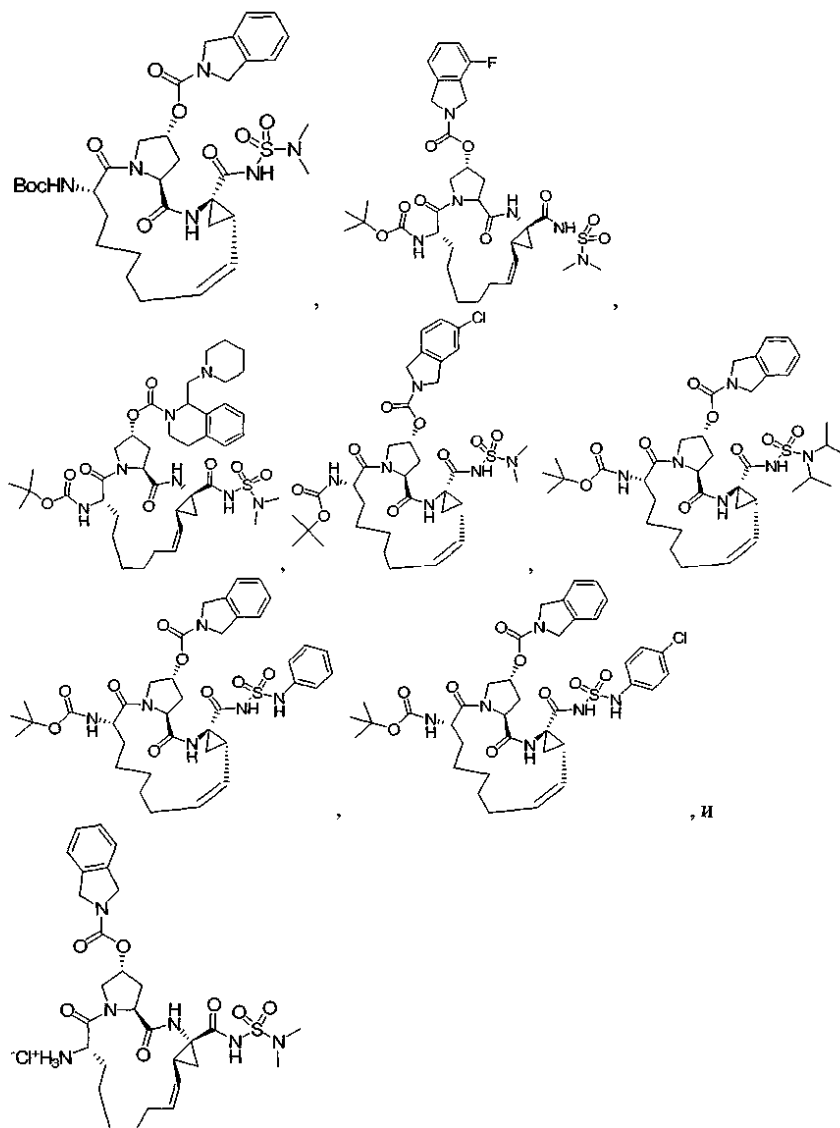
R^{15} представляет собой H или метил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил; и

при условии, что соединения общей формулы (Ia) не являются выбранными из группы, состоящей

из



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают соединение, описанное выше, которое представляет собой соль.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый наполнитель и любое описанное выше соединение.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ ингибирования NS3/NS4 протеазной активности, включающий контактирование NS3/NS4 протеазы с любым описанным выше соединением или составом.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где контактирование проводится *in vivo*.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, дополнительно включающий выявление субъекта, страдающего от гепатита С, и введение соединения или со-

става субъекту в количестве, эффективном для лечения инфекции.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где контактирование осуществляется *ex vivo*.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ лечения пациента, включающий введение пациенту некоторого количества состава, содержащего любое описанное выше соединение, которое является эффективным для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита С, фиброза печени и сниженной функции печени.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ лечения пациента, где достигается продолжительный вирусный ответ;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества нуклеозидного аналога;

нуклеозидный аналог выбирают из рибавирина, левовирина, вирамидина, какого-либо L-нуклеозида и изаторибина;

способ дополнительно включает введение пациенту пирфенидона или аналога пирфенидона, вводимого перорально ежедневно в количестве от примерно 400 до примерно 3600 мг;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества ингибитора NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы;

способ включает введение пациенту эффективного количества антагониста фактора некроза опухоли, выбранного из группы, состоящей из этанерсепта, инфликсимаба и адалимумаба;

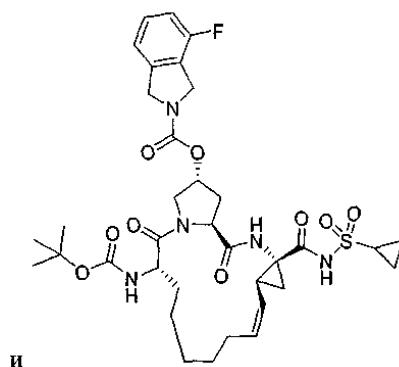
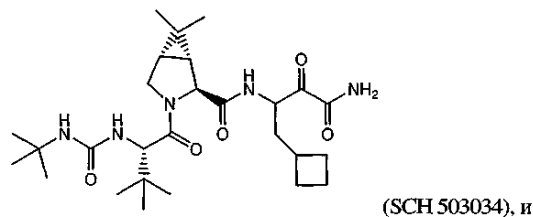
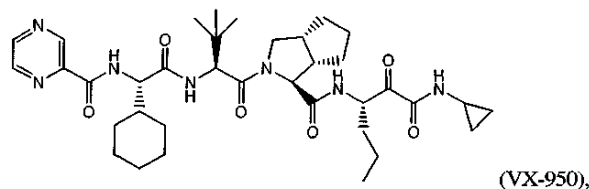
способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества тимозина- α , где тимозин- α вводят подкожно два раза в неделю в количестве от примерно 1.0 до примерно 1.6 мг;

способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-гамма (ИФН- γ), где ИФН- γ вводят подкожно в количестве от примерно 10 до примерно 300 мкг;

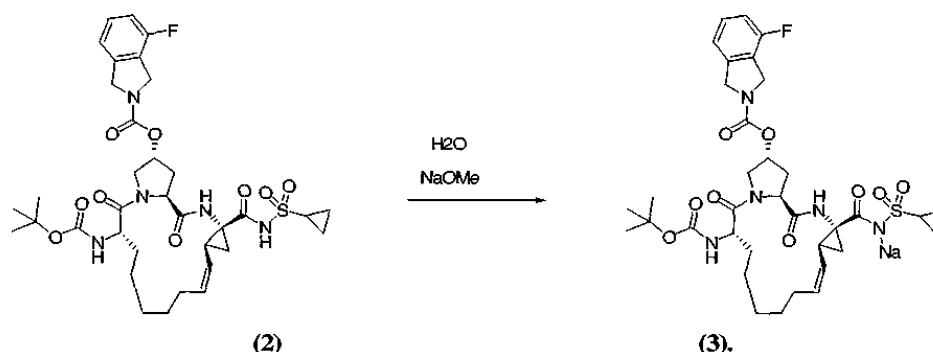
способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-альфа (ИФН- α), где ИФН- α представляет собой моноПЭГилированный (30 кДа, линейный) консенсусный ИФН- α , вводимый с интервалом от каждые 8 дней до каждые 14 дней или вводимый один раз каждые 7 дней; где ИФН- α представляет собой консенсусный ИФН- α INFERGEN;

способ дополнительно включает введение эффективного количества агента, выбранного из 3'-азидотимидина, 2',3'-дидеоксиинозина, 2',3'-дидеоксицитидина, 2,3-дидегидро-2',3'-дидеокситимидина, комбивира, абакавира, адефовира, дипоксила, цидофовира, ритонавира и ингибитора инозинмонофосфат-дегидрогеназы; способ дополнительно включает введение интерферона, другого ингибитора NS3 протеазы, ингибитора полимеразы NS5b или ингибитора NS3 хеликазы.

Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где другой ингибитор NS3 протеазы выбирают из



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ получения соединения формулы (3), включающий смешивание соединения (2) с метанолем натрия и водой



Предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают способ, описанный выше, где используют примерно 12 экв. воды.

Также в настоящей заявке описаны соединения, содержащие фрагменты, способные взаимодействовать с конкретными участками, конкретными аминокислотными остатками или конкретными атомами NS3 протеазы. Некоторые соединения, представленные здесь, содержат один или более фрагментов, способных образовывать водородную связь с NS3 протеазой на конкретном участке, с аминокислотным остатком или атомом. Некоторые соединения, представленные здесь, содержат один или более фрагментов, способных участвовать в неполярном взаимодействии с NS3 протеазой на конкретном участке, с аминокислотным остатком или атомом. Например, соединение, имеющее общую формулу (IX), может содержать один или более фрагментов, которые образуют водородную связь с атомом основной пептидной цепи или фрагментами боковой цепи, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат. В другом примере соединение, имеющее общую формулу (IX), может содержать один или более фрагментов, которые участвуют в неполярном взаимодействии с атомом основной пептидной цепи или фрагментами боковой цепи, расположенных на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат. В соединении формулы (IX) пунктирная линия между 13 и 14 атомами углерода может быть одинарной связью или двойной связью.

Как представлено в соединении, имеющем формулу (IX), Z способна образовывать водородную связь с атомом основной пептидной цепи или фрагментами боковой цепи, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, включая, но не ограничиваясь, His57 имидазольный фрагмент NS3 протеазы и атом азота Gly137 NS3 протеазы. В некоторых соединениях Z способна образовывать водородную связь как с His57 имидазольным фрагментом NS3 протеазы, так и с атомом азота Gly137 NS3 протеазы.

P₁' группа соединения, имеющего общую формулу (IX), способна участвовать в неполярном взаимодействии с атомом основной пептидной цепи или фрагментами боковой цепи, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, включая, но не ограничиваясь, аминокислотные остатки, которые образуют S1' карман NS3 протеазы. Например, P₁' группа способна участвовать в неполярном взаимодействии с по крайней мере одной аминокислотой, выбранной из Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 и Phe43.

P₂ группа соединения, имеющего общую формулу (IX), способна участвовать в неполярном взаимодействии с атомом основной пептидной цепи или фрагментами боковой цепи, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, включая, но не ограничиваясь, аминокислотные остатки, которые образуют S2 карман NS3 протеазы. Например, P₂ группа способна участвовать в неполярном взаимодействии с по крайней мере одной аминокислотой, выбранной из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81. P₂ группа также способна образовывать водородную связь с атомом основной пептидной цепи или боковой цепи или атомами, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающей субстрат, включая, но не ограничиваясь, аминокислотные остатки, которые образуют S2 карман NS3 протеазы. Например, группа P₂ может образовывать водородную связь с по крайней мере одной аминокислотой, выбранной из His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 и Asp81. В некоторых вариантах P₂ может как вступать в неполярное взаимодействие, так и образовывать водородную связь с фрагментами или атомами основной пептидной цепи или боковой цепи, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, такие аминокислоты выбирают из His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 и Asp81. Такие водородные связи и неполярные взаимодействия могут происходить с одинаковыми аминокислотными остатками или с различными аминокислотными остатками на S2 кармане NS3 протеазы. В некоторых вариантах реализации изобретения P₂ может быть выбрана из группы, состоящей из незамещенного арила, замещенного арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного гетероциклического радикала и замещенного гетероциклического радикала.

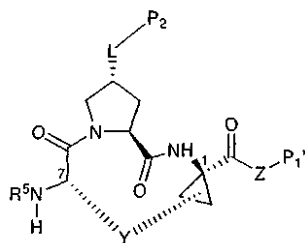
В некоторых вариантах реализации изобретения положение P₂ группы определяется линкером L. Например, положение P₂ может определяться линкером L для участия в неполярном взаимодействии с

атомом основной пептидной цепи или боковой цепи или атомами, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, включая, но не ограничиваясь, аминокислотные остатки, которые образуют S2 карман NS3 протеазы. Например, положение P_2 группы может определяться линкером L для участия в неполярном взаимодействии с по крайней мере одной аминокислотой, выбранной из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81. В другом примере положение P_2 группы определяется линкером L для образования водородной связи с атомом основной пептидной цепи или боковой цепи или атомами, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, включая, но не ограничиваясь, аминокислотные остатки, которые образуют S2 карман NS3 протеазы. Например, положение P_2 группы может определяться линкером L для образования водородной связи с по крайней мере одной аминокислотой, выбранной из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81. В некоторых вариантах положение P_2 может определяться как для участия в неполярном взаимодействии, так и для образования водородной связи с атомом основной пептидной цепи или боковой цепи или атомами, находящимися на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат, таких как аминокислоты, выбранные из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81. Такие водородная связь и неполярные взаимодействия могут происходить с одинаковыми аминокислотными остатками или с различными аминокислотными остатками на S2 кармане NS3 протеазы.

Как представлено в соединении, имеющем формулу (IX), L может быть линкерной группой, которая связывает P_2 с гетероциклической основой соединения формулы (IX). Линкер L может содержать любой из множества атомов и фрагментов, подходящих для размещения P_2 на кармане NS3 протеазы, связывающем субстрат. В одном варианте реализации изобретения L может содержать от 1 до 5 атомов, выбранных из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, водорода и серы. В другом варианте реализации изобретения L может содержать от 2 до 5 атомов, выбранных из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, водорода и серы. Например, L может содержать группу, имеющую формулу $-W-C(=V)-$, где V или W каждый индивидуально выбран из O, S или NH. Специфические примеры групп для L включают, но не ограничиваются, эфиры, амиды, карбаматы, тиоэфиры и тиамиды.

Соединение формулы (IX) также может содержать группу R^5 , где группа R^5 может содержать карбоксильный фрагмент. Примеры карбоксильных фрагментов R^5 включают $C(O)NR^6R^7$ и $C(O)OR^8$, где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -алкилциклоалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -алкилциклоалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил; R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -алкилциклоалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом; или R^8 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -алкилциклоалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 группами с фтором; или R^8 представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через позиции C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца; или R^8 представляет собой тетрапирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 тетрапиранового кольца;

В некоторых вариантах реализации изобретения несколько связей соединения формулы (IX) могут иметь определенную хиральность. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (IX) имеет структуру



В предпочтительных вариантах реализации изобретения L включает от 2 до 5 атомов.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения L включает группу $-W-C(=V)-$, где V и W каждый индивидуально выбирают из O, S или NH.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения L выбирают из группы, состоящей из эфира, амида, карбамата, тиоэфира и тиамида.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения положение P_2 группы определяется линкером L для образования водородной связи с по крайней мере одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, состоящего из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81.

Во многих вариантах реализации изобретения соединение согласно изобретению ингибирует ферментативную активность NS3 протеазы ВГС с IC_{50} меньше чем 50 мкМ, например, соединение согласно изобретению ингибирует ферментативную активность NS3 протеазы ВГС с IC_{50} меньше чем 40 мкМ, меньше чем 25 мкМ, меньше чем 10 мкМ, меньше чем 1 мкМ, меньше чем 100 нМ, меньше чем 80 нМ, меньше чем 60 нМ, меньше чем 50 нМ, меньше чем 25 нМ, меньше чем 10 нМ или меньше чем 1 нМ или меньше.

Во многих вариантах реализации изобретения целевое соединение ингибирует ферментативную активность NS3 хеликазы вируса гепатита С (ВГС). Ингибирует ли соединение NS3 хеликазу ВГС, может быть установлено с помощью любых известных способов. Во многих вариантах реализации изобретения целевое соединение ингибирует NS3 ферментативную активность по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 15%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80%, по крайней мере примерно на 90% или более, по сравнению с ферментативной активностью NS3 в отсутствие соединения.

Во многих вариантах реализации изобретения описываемое здесь соединение ингибирует репликацию ВГС. Например, соединение согласно изобретению ингибирует репликацию ВГС по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 15%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80%, по крайней мере примерно на 90% или более, по сравнению с репликацией ВГС в отсутствие соединения. Ингибирует ли соединение репликацию ВГС может быть установлено с помощью способов, известных в данном уровне техники, включая исследование на репликацию вируса *in vitro*.

Лечение вирусной инфекции гепатита.

Способы и составы, описанные в настоящем изобретении, как правило, используются для лечения вирусной инфекции гепатита С.

Является ли способ согласно изобретению эффективным при лечении вирусной инфекции гепатита С, может быть определено снижением вирусной нагрузки, снижением времени сероконверсии (вирус не обнаруживается в сыворотке пациента), увеличением скорости продолжительного вирусного ответа на лечение, снижением заболеваемости или смертности в клинических случаях или с помощью другого индикатора ответа на заболевание.

В общем случае эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет собой количество, которое является эффективным для снижения вирусной нагрузки или позволяет получить продолжительный вирусный ответ на терапию.

Является ли способ согласно изобретению эффективным при лечении вирусной инфекции гепатита С, может быть определено измерением вирусной нагрузки или измерением параметров, связанных с инфекцией ВГС, включая, но не ограничиваясь, фиброз печени, увеличение концентрации трансаминазы в сыворотке и некровоспалительной активности в печени. Индикаторы фиброза печени подробно описаны ниже.

Способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I), возможно в комбинации с эффективным количеством одного или более дополнительных противовирусных агентов. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения титра вируса до необнаруживаемого уровня, например, от примерно 1000 до примерно 5000, от примерно 500 до примерно 1000 или от примерно 100 до примерно 500 геномных копий/мл сыворотки. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки до уровня ниже 100 геномных копий/мл сыворотки.

В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe) или (IX) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет собой количество, эффективное для достижения снижения 1.5-log (логарифм), 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log или 5-log титра вируса в сыворотке пациента.

Во многих вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет собой количество, эффективное для улучшения продолжительного вирусного ответа, например, отсутствие (не обнаружение) РНК ВГС (например, меньше чем 500, меньше чем 400, меньше чем 200 или меньше чем 100 геномных копий на миллилитр сыворотки) в сыворотке пациента за период в течение по крайней мере одного месяца, по крайней мере двух месяцев, по крайней мере трех месяцев, по крайней мере четырех месяцев, по крайней мере пяти месяцев, по крайней мере шести месяцев вслед за прекращением лечения.

Как было отмечено выше, является ли способ согласно изобретению эффективным при лечении вирусной инфекции гепатита С, может быть определено измерением параметров, связанных с инфекцией ВГС, таких как фиброз печени. Способы определения степени фиброза печени подробно описаны ниже. В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация маркеров фиброза печени в сыворотке указывает на его степень.

В качестве одного неограничительного примера измеряли концентрацию аланин-аминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, используя стандартные исследования. Как правило, концентрация АЛТ меньше примерно 45 международных единиц (МЕ) считается нормальной. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения концентрации АЛТ ниже чем 45 МЕ/мл сыворотки.

Терапевтически эффективное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения концентрации маркеров фиброза печени в сыворотке по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 15%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80%, по крайней мере примерно на 90% или более по сравнению с концентрацией маркеров у пациента без проведения лечения или пациента, получавшего плацебо. Способы измерения маркеров в сыворотке включают иммунологические методы, например твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА), радиоиммуноанализ и т.п., с использованием антител, специфичных для данного маркера в сыворотке.

Во многих вариантах реализации изобретения эффективное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой синергическое количество. Термин "синергическая комбинация", употребляемый в настоящем описании, или "синергическое количество" соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и дополнительного антивирусного агента представляет собой комбинированную дозу, которая является более эффективной в терапевтическом или профилактическом лечении вирусной инфекции ГС, чем постепенное улучшение в результате лечения, которое предполагается или ожидается только от дополнительной комбинации (i) терапевтической или профилактической пользы соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) (в случае, когда оно вводится в той же самой дозе в виде монотерапии) и (ii) терапевтической или профилактической пользы дополнительного антивирусного агента, в случае, когда он вводится в той же самой дозе в виде монотерапии.

В некоторых вариантах реализации изобретения выбранное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и выбранное количество дополнительного антивирусного агента являются эффективным, если используются в комбинированной терапии для лечения заболевания, но выбранное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и/или выбранное количество дополнительного антивирусного агента является неэффективным, если используется в монотерапии для лечения заболевания. Таким образом, изобретение охватывает (1) схемы лечения, при которых выбранное количество дополнительного антивирусного агента улучшает терапевтическую пользу выбранного количества соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX), когда они используются в комбинированной терапии для лечения заболевания, причем выбранное количество антивирусного агента не приносит терапевтическую пользу, когда оно используется в монотерапии для лечения заболевания; (2) схемы лечения, при которых выбранное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) улучшает терапевтическую пользу выбранного количества дополнительного антивирусного агента, когда они используются в комбинированной терапии для лечения заболевания, причем выбранное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) не приносит терапевтическую пользу, когда оно используется в монотерапии для лечения заболевания; (3) схемы лечения, при которых выбранное количество соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и выбранное количество дополнительного антивирусного агента обеспечивают терапевтическую пользу, когда они используются в комбинированной терапии для лечения заболевания, причем каждое из выбранных количеств соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и дополнительного антивирусного агента соответственно не приносит терапевтическую пользу, когда они используются в монотерапии для лечения заболевания. Употребляемый в настоящем описании термин "синергически эффективное количество" соединения формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIE) или (IX) и дополнительного антивирусного агента и их грамматические эквиваленты следует понимать как включенные в лю-

бую схему лечения, охваченную схемами лечения (1)-(3), перечисленными выше.

Фиброз.

Настоящее изобретение предлагает способы лечения фиброза печени (включая формы фиброза печени, являющиеся следствием или связанные с вирусной инфекцией гепатита С), которые в общем случае включают введение терапевтического количества соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов, а также режимы дозирования, как описано ниже. Эффективное количество соединений формулы (I) с одним или более дополнительных противовирусных агентов или без них, а также режимы дозирования описываются ниже.

Является ли лечение соединением формулы (I) и возможно одним или более дополнительным противовирусным агентом эффективным для снижения фиброза печени, определяется любой из числа хорошо известных методик для оценки степени фиброза печени и функции печени. Снижение фиброза печени определяется при анализе образца печеночной ткани, полученной при биопсии. Анализ биопсии печени включает оценку двух главных характеристик: некровоспалительный процесс, оцениваемый по "степени" для оценки серьезности заболевания и текущей активности заболевания, и поражение фиброзом и паренхимными или сосудистыми изменениями для оценки "стадии" как отражение длительного развития болезни. См., например, Brunt (2000) *Hepatology* 31: 241-246; и METAVIR (1994) *Hepatology* 20: 15-20. На основании анализа биопсии печени определяются индексы. Существуют различные стандартные системы градации, которые обеспечивают количественную оценку степени и серьезности фиброза. Они включают METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, и Ishak системы градации.

Система градации METAVIR основана на анализе различных признаков биопсии печени, включая фиброз (портальный фиброз, центролобулярный фиброз и цирроз); некроз (частичный и лобулярный некроз, ацидофильная ретракция и баллонизирующая дистрофия); воспаление (воспаление портальных трактов, портальное лимфоидное скопление и распространение портального воспаления); изменения желчных протоков; индекс Кноделля (стадия перипортального некроза, лобулярного некроза, портального воспаления, фиброза и степени полной активности заболевания). Определение каждой стадии в системе METAVIR является следующим: стадия: 0, нет фиброза; стадия: 1, звездчатое разрастание портального тракта, но без образования септ; стадия: 2, удлинение портального тракта с небольшим образованием септ; стадия: 3, многочисленные септы без цирроза; и стадия: 4, цирроз.

Система градации Кноделля (Knodell), также называемая как Индекс Гистологической Активности (ИГА), классифицирует степень активности заболевания, основываясь на стадиях четырех категорий гистологических признаков:

- I) перипортальный и/или мостовидный некроз;
- II) интралобулярная дегенерация и фокальный некроз;
- III) портальное воспаление;
- IV) фиброз.

В системе градации Кноделля стадии являются следующими: стадия 0, нет фиброза; стадия 1, слабо выраженный фиброз (распространение портального фиброза); стадия 2, умеренный фиброз; стадия 3, выраженный фиброз (мостовидный фиброз); стадия 4, цирроз. Чем выше стадия заболевания, тем более серьезно повреждена ткань печени. Knodell (1981), *Hepatology* 1: 431.

В системе градации Scheuer стадии являются следующими: стадия 0, нет фиброза; стадия 1, увеличенные фиброзно-измененные портальные тракты; стадия 2, перипортальные или порто-портальные септы, но нетронутая архитектура; стадия 3, фиброз с нарушением архитектуры, но отсутствие очевидного цирроза; стадия 4, вероятный или определенный цирроз. Scheuer (1991), *J. Hepatology* 13: 372.

Система градации Исхака (Ishak) описана в Ishak (1995), *J. Hepatology* 22: 696-699. Стадия 0, нет фиброза; стадия 1, фиброз некоторых портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них; стадия 2, фиброз большинства портальных трактов с короткими фиброзными септами или без них; стадия 3, фиброз большинства портальных трактов с редкими порто-портальными септами (мостовидный фиброз); стадия 4, фиброз портальных трактов с выраженными мостовидным фиброзом (порто-портальные или порто-центральные септы); стадия 5, выраженный мостовидный фиброз (порто-портальные или порто-центральные септы) с единичными узлами (ранний цирроз); стадия 6, цирроз, вероятный или определенный цирроз.

Положительные эффекты лечения фиброза могут быть также измерены и оценены, используя систему критериев Чайлда-Пью (Child-Pugh), которая включает многокомпонентную систему критериев, которые основаны на нарушениях концентрации в сыворотке билирубина, альбумина, протромбинового времени, наличии и серьезности асцита, наличии и серьезности энцефалопатии. На основании выявления и серьезности нарушения этих критериев пациенты могут быть отнесены к одной из трех категорий по возрастанию серьезности заболевания: А, В или С.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных противовирусных агентов представляет собой количество, которое приводит к изменению одной единицы или более в стадии фиброза на основании биопсии печени до и после лечения. В конкретных вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных

антивирусных агентов снижает фиброз печени по крайней мере на одну единицу в системах градации METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig или Ishak.

Вторичные или непрямые индексы функции печени также могут быть использованы для оценки эффективности лечения соединением формул (I)-(XIX). Морфометрическая компьютеризированная полуавтоматическая оценка фиброза печени, основанная на специфическом окрашивании коллагеном и/или сывороточными маркерами фиброза печени, также может быть определена в качестве показателя эффективности описываемого способа лечения. Вторичные индексы функции печени включают, но не ограничиваются, уровень трансаминазы в сыворотке, протромбиновое время, содержание билирубина, подсчет тромбоцитов, портальное давление, уровень альбумина и оценку критериев Чайлда-Пью.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для увеличения индекса функции печени по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 35%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 45%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 55%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 65%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 75%, по крайней мере примерно на 80% или более по сравнению с индексом функции печени у пациента без проведения лечения или пациента, получавшего плацебо. Специалист в данной области техники может легко измерить такие индексы функции печени, используя стандартные исследовательские методики, многие из которых являются коммерчески доступными и традиционно применяемыми в клинических условиях.

Сывороточные маркеры фиброза печени могут быть также измерены в качестве показателя эффективности описываемого способа лечения. Сывороточные маркеры включают, но не ограничиваются, гиалуронат, N-терминальный проколлаген III пептид, 7S домен типа IV коллагена, C-терминальный проколлаген I пептид и ламинин. Дополнительные биохимические маркеры фиброза печени включают α -2-макроглобулин, гаптоглобулин, гамма-глобулин, аполипопротеин А и гамма-глутамилтранспептидазу.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения концентрации маркеров фиброза печени в сыворотке по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 15%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80%, по крайней мере примерно на 90% или более по сравнению с концентрацией маркеров у пациента без проведения лечения или пациента, получавшего плацебо. Специалист в данной области техники может легко измерить такие сывороточные маркеры фиброза печени, используя стандартные исследовательские методики, многие из которых являются коммерчески доступными и традиционно применяемыми в клинических условиях. Способы измерения маркеров в сыворотке включают иммунологические методы, например твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА), радиоиммуноанализ и т.п., с использованием антител, специфичных для данного маркера в сыворотке.

Количественные тесты функциональных резервов печени также могут быть использованы для оценки эффективности лечения агонистами рецепторов интерферона и пирфенидона (или аналогов пирфенидона). Они включают выведение индоцианина зеленого (ICG), способность удаления галактозы (GEC), аминопириновый дыхательный тест (ABT), клиренс антипирина, выведение моноэтилглицин-ксилотида (MEG-X) и клиренс кофеина.

Термин "осложнение, связанное с циррозом печени", употребляемый в настоящем описании, относится к заболеваниям, которые представляют собой последствия декомпенсационных заболеваний печени, т.е. или происходят вслед за или являются результатом развития фиброза печени и включают, но не ограничиваются, развитие асцитов, варикозного кровотечения, портальной гипертензии, желтухи, прогрессирующей печеночной недостаточности, энцефалопатии, гепатоцеллюлярной карциномы, отсутствия функционирования печени, требующее ее пересадки, и летальный исход, связанный с заболеваниями печени.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения степени (например, вероятности, что у пациента будет развиваться заболевание) нарушений, связанных с циррозом печени по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 25%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 35%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 45%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 55%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 65%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80% или более по сравнению с пациентами без проведения лечения или пациентами, получавшими плацебо.

Является ли лечение соединением формулы (I) и возможно одного или более антивирусных агентов эффективным в снижении степени нарушений, связанных с циррозом печени, может быть легко определено специалистами в данной области техники.

Снижение фиброза печени усиливает функцию печени. Так, настоящее изобретение предлагает способы усиления функции печени, в общем случае включающие введение терапевтически эффективно-го количества соединения формул (I)-(XIX) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов. Функции печени включают, но не ограничиваются, синтетическую функцию, включая, но не ограничиваясь, синтез белков, таких как белки сыворотки (например, альбумин, факторы свертывания крови, щелочная фосфатаза, аминотрансферазы (например, аланиновая трансаминаза, аспартамовая трансаминаза), 5'-нуклеозидаза, β -глутаминилтранспептидаза и так далее), синтез билирубина, синтез холестерина и синтез желчных кислот; метаболическую функцию печени, включая, но не ограничиваясь, метаболизм углеводов, метаболизм аминокислот и аммиака, метаболизм гормонов и липидный метаболизм; детоксикацию экзогенных лекарственных средств; гемодинамическую функцию, включая внутреннюю и портальную динамику кровообращения; и т.п.

Усиливается ли функция печени, легко установить специалистам в данной области техники, используя хорошо проверенные тесты на функции печени. Так, синтез маркеров функции печени, таких как альбумин, щелочная фосфатаза, аланиновая трансаминаза, аспартамовая трансаминаза, билирубин и т.п., может быть определен измерением уровня маркеров в сыворотке, используя стандартные иммунологические и ферментные исследования. Внутренняя циркуляция и портальная гемодинамика может быть измерена путем портального заклинивающего давления и/или сопротивления, используя стандартные методики. Метаболические функции могут быть измерены определением уровня аммиака в сыворотке.

Попадают ли значения концентрации белков сыворотки, в норме выделяемых печенью, в нормальный диапазон значений, может быть определено измерением уровня этих белков, используя стандартные иммунологические и ферментные исследования. Специалисту в данной области известны нормальные диапазоны для таких белков сыворотки. Далее приводятся неограничительные примеры. В норме концентрация аланиновой трансаминазы составляет около 45 МЕ на миллилитр сыворотки. В норме концентрация аспартамовой трансаминазы составляет от 5 до 40 единиц на миллилитр сыворотки. Билирубин измеряется стандартными исследованиями. В норме уровень билирубина обычно меньше чем 1.2 мг/дл. Концентрация сывороточного альбумина измеряют, используя стандартные исследования. В норме уровень сывороточного альбумина находится в диапазоне от 35 до 55 г/л. Длительность протромбинового времени измеряют, также используя стандартные исследования. В норме протромбиновое время составляет менее 4 с по сравнению с контролем.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для усиления функции печени по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80% или более. Например, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для снижения повышенной концентрации сывороточных маркеров функции печени по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80% или более, или снижения концентрации сывороточных маркеров функции печени до нормального диапазона. Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и возможно одного или более дополнительных антивирусных агентов представляет собой количество, эффективное для увеличения пониженной концентрации сывороточных маркеров функции печени по крайней мере примерно на 10%, по крайней мере примерно на 20%, по крайней мере примерно на 30%, по крайней мере примерно на 40%, по крайней мере примерно на 50%, по крайней мере примерно на 60%, по крайней мере примерно на 70%, по крайней мере примерно на 80% или более, или увеличения концентрации сывороточных маркеров функции печени до нормального диапазона.

Дозы, лекарственные формы и пути введения.

В способе согласно изобретению активный агент (агенты) (например, соединение формулы (I) и возможно один или более дополнительных антивирусный агент) могут быть введены пациенту, используя любые соответствующие средства, способные приводить к желаемому терапевтическому эффекту. Так, агент может быть включен в различные лекарственные формы для терапевтического введения. В частности, агенты согласно примерам реализации настоящего изобретения могут быть введены в фармацевтические составы в комбинации с соответствующими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями и могут быть включены в состав твердых, полутвердых, жидких или газообразных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляторы и аэрозоли.

Лекарственные формы.

Описанный выше активный агент (агенты) может быть введен в состав, используя хорошо известные реагенты и способы. Составы представлены в комбинации с фармацевтически приемлемыми наполнителями. Широкое разнообразие фармацевтически приемлемых наполнителей известно в данном уровне техники и не нуждается в подробном описании. Фармацевтически приемлемые наполнители широко

описаны во множестве публикаций, например A. Gennaro (2000), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" 20-е издание, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999), H.C. Ansel и др., eds., 7-е изд., Lippincott, Williams & Wilkins; и Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000), A.H. Kibbe и др., eds., 3-е изд. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Фармацевтически приемлемые наполнители, такие как инертные наполнители, носители или разбавители легко доступны для широкого применения. Более того, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как pH регуляторы и буферные агенты, регулирующие концентрацию агентов, стабилизаторы, увлажняющие агенты и т.п., легко доступны для широкого применения.

В некоторых вариантах реализации изобретения агент вводится в состав водного буфера. Подходящие водные буферы включают, но не ограничиваются, ацетаты, сукцинаты, цитраты и фосфатные буферы, изменяющиеся по концентрации от 5 до 100 мМ. В некоторых вариантах реализации изобретения водный буфер включает реагенты, которые обеспечивают изотоничность раствора. Такие реагенты включают, но не ограничиваются, хлорид натрия; и сахара, такие как маннит, декстроза, сахароза и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения водный буфер также включает неионогенные ПАВ, такие как полисорбат 20 или 80. Возможно лекарственные формы могут также включать консерванты. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются, бензиловый спирт, фенол, хлорбутанол, бензаалконий хлорид и т.п. Во многих случаях формы хранят при температуре около 4°C. Формы могут быть также лиофилизированы, в этом случае они обычно включают криопротекторы, такие как сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, маннит и т.п. Лيوфилизированные формы могут храниться в течение длительного периода времени, даже при комнатной температуре.

По существу, введение агентов может быть достигнуто различными способами, включая пероральный, трансбуккальный, ректальный, парентеральный, интраперитонеальный, интрадермальный, подкожный, внутримышечный, трансдермальный, внутритрахеальный и т.д. способы введения. Во многих вариантах реализации изобретения введение осуществляется болюсной инъекцией, например подкожной болюсной инъекцией, внутримышечной болюсной инъекцией и т.п.

Фармацевтические составы согласно изобретению могут быть введены перорально, парентерально или через имплантируемый резервуар. Предпочтительным является пероральное введение или введение посредством инъекции.

Подкожное введение фармацевтического состава осуществляется с помощью стандартных способов и устройств, например, иглы и шприца или системы портальной доставки подкожной инъекции и т.п., см., например, патенты США № 3547119; 4755173; 4531937; 4311137 и 6017328. Сочетание порта для подкожной инъекции и устройства для введения фармацевтического состава согласно изобретению пациенту через указанный порт обозначено как "система портальной доставки подкожной инъекции". Во многих вариантах реализации изобретения подкожное введение улучшается болюсной доставкой с помощью иглы и шприца.

В фармацевтических дозированных формах агенты могут быть введены в форме их фармацевтически приемлемой соли или они могут также быть использованы отдельно или в соответствующей ассоциации, а также комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Следующие способы и наполнители являются иллюстративными и ни в коей мере не ограничивают объем изобретения.

Для пероральных форм агенты могут быть использованы индивидуально или в комбинации с соответствующими добавками для приготовления таблеток, порошков, гранул или капсул, например, с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал; со связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; с дезинтеграторами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий карбоксиметилцеллюлоза; со скользящими веществами, такими как тальк или стеарат магния; или, при необходимости, с разбавителями, буферными агентами, увлажняющими агентами, консервантами и ароматизаторами.

Агенты могут быть введены в состав для инъекции с помощью растворения, суспендирования или эмульгирования их в водном или неводном растворителе, таком как растительное или другие ему подобные масла, синтетические глицериды алифатических кислот, эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоля, и, при необходимости, с традиционными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические агенты, суспендирующие агенты, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты.

Кроме того, агенты могут быть введены в суппозитории путем смешения с различными основами, такими как эмульгирующие основы или водорастворимые основы. Соединения согласно изобретению могут быть введены ректально посредством суппозитория. Суппозиторий может содержать наполнитель, такие как масло какао, парафин и полиэтиленгликоли, которые плавятся при температуре тела, но остаются в твердом виде при комнатной температуре.

Также предложены стандартные дозированные формы для перорального или ректального введения, такие как сиропы, эликсиры и суспензии, где каждая дозированная единица, например чайная ложка, столовая ложка, таблетка или суппозиторий, содержит определенное количество состава, содержащего один или более ингибиторов. Подобным образом, стандартные дозированные формы для инъекции или внутривенного введения могут включать ингибитор (ингибиторы) в составе в виде раствора в стерильной

воде, нормальном солевом растворе или другом фармацевтически приемлемом носителе.

Термин "стандартная дозированная форма", употребляемый в настоящем описании, относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве разовой дозы для человека или животного, каждая единица содержит определенное количество соединения согласно настоящему изобретению, рассчитанное в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта в ассоциации с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или наполнителем. Технические требования для новых стандартных дозированных форм согласно изобретению зависят от конкретного применяемого соединения и эффекта, который может быть достигнут, и фармакодинамики, связанной с каждым соединением у пациента.

Фармацевтически приемлемые наполнители, такие как инертные наполнители, носители или разбавители, легко доступны для широкого применения. Кроме того, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как pH регуляторы и буферные агенты, регулирующие концентрацию агентов, стабилизаторы, увлажняющие агенты и т.п., легко доступны для широкого применения.

Другие антивирусные или антифибротические агенты.

Как уже описывалось выше, способ согласно изобретению может быть осуществлен введением NS3 ингибитора, такого как соединение формул (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe) или (IX) и возможно одного или более дополнительного антивирусного агента (агентов).

В некоторых вариантах реализации изобретения способ также включает введение одного или более агонистов рецепторов интерферона. Агонисты рецептора интерферона описаны выше.

В других вариантах реализации изобретения способ включает введение пирфенидона или аналогов пирфенидона. Пирфенидон и его аналоги описывались выше.

Дополнительные антивирусные агенты, которые подходят для использования в комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются, нуклеотидные и нуклеозидные аналоги. Неограничительные примеры включают азидотимидин (AZT) (зидовудин), его аналоги и производные; 2',3'-дидеоксиинозин (DDI) (диданозин) и его аналоги и производные; 2',3'-дидегидро-2',3'-дидеокситимидин (D4T) (ставудин), его аналоги и производные; комбивир; абакавир; адефовир; дипоксил; цидофовир; рибавирин; его аналоги и т.п.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение рибавирина. Рибавирин, 1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, представляет собой нуклеозидный аналог, доступный от ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., и описываемый в каталоге Merck, соединение № 8199, Одиннадцатое Издание. Его получение и лекарственные формы описаны в патенте США № 4211771. Некоторые варианты реализации также включают использование производных рибавирина (см., например, патент США № 6277830). Рибавирин может быть введен перорально в виде капсулы или таблетки. Разумеется, рассматриваются и другие способы введения рибавирина, так как они доступны, такие как назальный спрей, трансдермальное введение, суппозитории, лекарственная форма продолжительного действия и т.д. Любая форма введения будет эффективна так долго, пока сами лекарственные формы доставляются без разрушения активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации способ также включает введение ритонавира. Ритонавир, 5-тиазолилметилловый эфир [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-гидрокси-2-метил-5-(1-метилэтил)-1-[2-(1-метилэтил)-4-тиазолил]-3,6-диоксо-8,11-бис-(фенилметил)-2,4,7,12-тетраазатридекан-13-овой кислоты, доступный от Abbott Laboratories, является ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека и также цитохрома P450 3A и P450 2D6, ферментов печени, часто вовлеченных в метаболизм терапевтических молекул в печени человека. Вследствие его сильного ингибиторного эффекта на цитохром P450 3A и ингибирующего эффекта на цитохром P450 2D6, ритонавир в дозах ниже нормальной терапевтической дозы может быть объединен с другими ингибиторами протеазы для достижения терапевтического уровня второго ингибитора протеазы при снижении числа необходимых дозированных единиц, частоты дозирования или того и другого.

Совместное введение низкой дозы ритонавира может также быть использовано для того, чтобы компенсировать взаимодействие лекарств, которое имеет тенденцию снижать уровень ингибиторов протеазы, метаболизируемых CYP3A. Его структура, синтез, получение, лекарственная форма описаны в патентах США № 5541206; 5635523; 5648497; 5846987 и 6232333. Ритонавир может быть введен перорально в капсуле или таблетке и в форме раствора для перорального применения, или в той же самой или отличной от нее форме для введения или тем же самым или отличным от него способом введения соединения ингибитора NS3. Разумеется, рассматриваются и другие способы введения обоих лекарственных средств, при которых они становятся доступными, такие как назальный спрей, трансдермальный способ введения, внутривенно, посредством суппозитория, в форме продолжительного высвобождения и т.д. Любая форма введения будет эффективна настолько долго, пока соответствующие дозы доставляются, не разрушая активный ингредиент.

В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный антивирусный агент вводится в течение всего курса лечения NS3 ингибиторными соединениями. В других вариантах реализации изобретения дополнительный антивирусный агент вводится в течение периода времени, которое перекрывается

со временем лечения NS3 ингибиторными соединениями, например лечение дополнительным антивирусным агентом может быть начато до начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и закончено раньше окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; лечение дополнительным антивирусным агентом может быть начато после начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и закончено после окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; лечение дополнительным антивирусным агентом может быть начато после начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и закончено раньше окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; или лечение дополнительным антивирусным агентом может быть начато до начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и закончено после окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями.

Способы лечения.

Монотерапии.

Ингибиторы NS3 - соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения острой или хронической формы ВГС. Во многих вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3 вводят в течение периода от примерно 1 дня до примерно 7 дней, или от примерно 1 недели до примерно 2 недель, или от примерно 2 недель до примерно 3 недель, или от примерно 3 недель до примерно 4 недель, или от примерно 1 месяца до примерно 2 месяцев, или от примерно 2 месяцев до примерно 3 месяцев, от примерно 4 месяцев до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 месяцев до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 12 месяцев, или по крайней мере в течение одного года, и могут быть введены в более длительный промежуток времени. Соединение ингибитор NS3 может вводиться 5 раз в день, 4 раза в день, три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц. В других вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3 вводится непрерывным вливанием.

Во многих вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3 согласно изобретению вводится перорально.

В связи с вышеописанными способами введения для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, соединение ингибитор NS3 согласно изобретению может быть введено пациенту в дозировке от примерно 0.01 до примерно 100 мг/кг веса пациента в день, дробно от 1 до 5 доз в день. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3 вводится в дозировке от примерно 0.5 до примерно 75 мг/кг веса тела человека в день, дробно от 1 до 5 доз в день.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с носителем для приготовления дозированной формы, может варьироваться в зависимости от пациента, которому назначают лечение, и конкретного способа введения. Стандартная фармацевтическая форма содержит от примерно 5 до примерно 95% активного ингредиента (по весу). В других вариантах реализации изобретения фармацевтическая форма может содержать от примерно 20 до примерно 80% активного ингредиента.

Специалист в данной области легко определит, что уровень дозы может изменяться как функция от специфического соединения ингибитора NS3, серьезности симптомов, восприимчивости пациента к побочным эффектам. Предпочтительные дозировки для данного соединения ингибитора NS3 легко определяются специалистом в данной области техники с помощью множества средств. Предпочтительными средствами являются те, которые определяют биологическую активность данного агониста рецептора интерферона.

Во многих вариантах реализации изобретения вводят многократные дозы соединения ингибитора NS3. Например, соединение ингибитор NS3 вводят один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, через неделю, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, через день, ежедневно, два раза в день, три раза в день, за период времени, изменяющийся в диапазоне от примерно одного дня до примерно одной недели, или от примерно 2 до примерно 4 недель, от примерно 1 до примерно 2 месяцев, или от примерно 2 до примерно 4 месяцев, от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, или от примерно 1 года до примерно 2 лет, или от примерно 2 до примерно 4 лет или более.

Комбинированная терапия с рибавирином.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества рибавирина. Рибавирин может быть введен в дозах примерно 400, примерно 800, примерно 1000 или примерно 1200 мг/день.

В одном варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных с целью включения для совместного введения пациенту терапевтически эффективного количества рибавирина в течение желательного курса лечения соединения ингибитора NS3.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных с целью включения для совместного введения пациенту от примерно 800 до примерно 1200 мг рибавирина перорально в день в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3. В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных с целью включения для совместного введения пациенту (а) 1000 мг рибавирина перо-

рально в день в случае, если вес тела пациента меньше 75 кг, или (b) 1200 мг рибавирина перорально в день в случае, если вес тела пациента больше или равен 75 кг, при этом ежедневная доза рибавирина возможно делится на две дозы в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированная терапия с левовирином.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества левовирина. Как правило, левовирин может быть введен в дозах от примерно 30 до примерно 60 мг, от примерно 60 до примерно 125 мг, от примерно 125 до примерно 200 мг, от примерно 200 до примерно 300 мг, от примерно 300 до примерно 400 мг, от примерно 400 до примерно 1200 мг, от примерно 600 до примерно 1000 мг, от примерно 700 до примерно 900 мг/день или примерно 10 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения левовирин может быть введен перорально в дозах примерно 400, примерно 800, примерно 1000 или примерно 1200 мг/день в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированная терапия с вирамидином.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества вирамидина. Вирамидин может быть введен в дозах от примерно 30 до примерно 60 мг, от примерно 60 до примерно 125 мг, от примерно 125 до примерно 200 мг, от примерно 200 до примерно 300 мг, от примерно 300 до примерно 400 мг, от примерно 400 до примерно 1200 мг, от примерно 600 до примерно 1000 мг, от примерно 700 до примерно 900 мг/день или примерно 10 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения вирамидин может быть введен перорально в дозах примерно 800, примерно 1000 или примерно 1200 мг/день в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированная терапия с ритонавиром.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества ритонавира. Как правило, ритонавир может быть введен в дозах от примерно 50 до примерно 100 мг, от примерно 100 до примерно 200 мг, от примерно 200 до примерно 300 мг, от примерно 300 до примерно 400 мг, от примерно 400 до примерно 500 мг, от примерно 500 до примерно 600 мг два раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ритонавир может быть введен перорально в дозах примерно 300 мг, или примерно 400 мг, или примерно 600 мг два раза в день в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с ингибиторами α -глюкозидазы.

Подходящие ингибиторы α -глюкозидазы включают любой из описанных выше имино-сахаров, включающих производные имино-сахаров с длинной алкильной цепью, как описано в публикации заявки на патент США № 2004/0110795; ингибиторы эндоплазмических, связанных с ретикулой α -глюкозидаз; ингибиторы мембран-связанных α -глюкозидаз; миглитол (Glyset®) его активные производные и аналоги; акарбозу (Precose®), ее активные производные и аналоги.

Во многих вариантах реализации изобретения способы предусматривают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества ингибитора α -глюкозидазы, вводимого в течение периода от примерно 1 до примерно 7 дней, или от примерно 1 до примерно 2 недель, или от примерно 2 до примерно 3 недель, или от примерно 3 до примерно 4 недель, или от примерно 1 до примерно 2 месяцев, или от примерно 3 до примерно 4 месяцев, или от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 до примерно 12 месяцев или по крайней мере год, и может быть введено за более длительный временной интервал.

Ингибитор α -глюкозидазы может вводиться 5 раз в день, 4 раза в день, 3 раза в день, 2 раза в день, 1 раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц. В других вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в виде непрерывного вливания.

Во многих вариантах реализации ингибитор α -глюкозидазы вводят перорально.

В связи с вышеописанными способами для лечения флавивирусной инфекции, лечения вируса гепатита С и лечения фиброза печени, который возникает в результате инфекции ВГС, способы согласно изобретению предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества ингибитора α -глюкозидазы, вводимого пациенту в дозах от примерно 10 до примерно 600 мг/день дробными дозами, например, от примерно 10 мг до примерно 30 мг/день, от примерно 30 до примерно 60 мг/день, от примерно 60 до примерно 75 мг/день, от примерно 75 до примерно 90 мг/день, от примерно 90 до примерно 120 мг/день, от примерно 120 до примерно 150 мг/день, от примерно 150 до примерно 180 мг/день, от примерно 180 до примерно 210 мг/день, от примерно 210 до примерно 240 мг/день, от примерно 240 до примерно 270 мг/день, от примерно 270 до примерно 300 мг/день, от примерно 300 до примерно 360 мг/день, от примерно 360 до примерно

420 мг/день, от примерно 420 мг до примерно 480 мг/день или от примерно 480 до примерно 600 мг/день.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предусматривают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества ингибитора α -глюкозидазы, вводимого в дозе примерно 10 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 15 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 20 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 25 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 30 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 40 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 50 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно 100 мг три раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе примерно от 75 мг до 150 мг/день в виде двух или трех дробных доз, если вес пациента составляет 60 кг или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор α -глюкозидазы вводят в дозе от примерно 75 мг до примерно 300 мг/день в виде двух или трех дробных доз, если вес пациента составляет 60 кг или более.

Количество активного ингредиента (например, ингибитора α -глюкозидазы), которое может быть объединено с носителем для приготовления лекарственной формы, может изменяться в зависимости от пациента и конкретного способа введения.

Стандартная фармацевтическая форма может содержать от примерно 5 до примерно 95% активного ингредиента (по весу). В других вариантах реализации изобретения фармацевтическая форма может содержать от примерно 20 до примерно 80% активного ингредиента.

Специалист в данной области легко определит, что уровень доз может изменяться как функция от специфического ингибитора α -глюкозидазы, серьезности симптомов и чувствительности пациента к побочным действиям. Предпочтительные дозы для данного ингибитора α -глюкозидазы легко определяются специалистом в области техники с помощью различных средств. Типичные средства предполагают измерение физиологической активности данного активного агента.

Во многих вариантах реализации изобретения вводят многократные дозы ингибитора α -глюкозидазы. Например, способы предусматривают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества ингибитора α -глюкозидазы, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, через неделю, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, через день, ежедневно, два раза в день, три раза в день, за период времени, изменяющийся в диапазоне от примерно одного дня до примерно одной недели, или от примерно 2 недель до примерно 4 недель, от примерно 1 месяца до примерно 2 месяцев, или от примерно 2 месяцев до примерно 4 месяцев, от примерно 4 месяцев до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 месяцев до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, или от примерно 1 года до примерно 2 лет, или от примерно 2 лет до примерно 4 лет или более.

Комбинированная терапия с тимозином- α .

В некоторых вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества тимозина- α . Тимозин- α (Zadaxin™) обычно вводят в виде подкожной инъекции. Тимозин- α может быть введен три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц, возможно непрерывно или непрерывно в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3. Во многих вариантах реализации изобретения тимозин- α вводят два раза в неделю в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3. Эффективные дозировки тимозина- α изменяются в диапазоне от примерно 0.5 до примерно 5 мг, например от примерно 0.5 до примерно 1.0 мг, от примерно 1.0 до примерно 1.5 мг, от примерно 1.5 до примерно 2.0 мг, от примерно 2.0 до примерно 2.5 мг, от примерно 2.5 до примерно 3.0 мг, от примерно 3.0 до примерно 3.5 мг, от примерно 3.5 до примерно 4.0 мг, от примерно 4.0 до примерно 4.5 мг или от примерно 4.5 до примерно 5.0 мг. В конкретных вариантах реализации изобретения тимозин- α вводят в дозировках, содержащих количество 1.0 или 1.6 мг.

Тимозин- α вводится в течение интервала времени, изменяющегося от примерно одного дня до примерно одной недели, или от примерно 2 недель до примерно 4 недель, от примерно 1 месяца до примерно 2 месяцев, или от примерно 2 месяцев до примерно 4 месяцев, от примерно 4 месяцев до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 месяцев до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, или от примерно 1 года до примерно 2 лет, или от примерно 2 лет до примерно 4 лет или более. В одном варианте реализации изобретения тимозин- α вводится в течение всего желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с интерфероном (интерферонами).

Во многих вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества агониста рецептора интерферона. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIIe) или (IX) и агонисты рецепторов интерферона типа I или III вводятся совместно в способах лечения согласно изобретению. Агонисты рецепторов интерферона I типа, подходящие для использования согласно изобретению, включают любой интерферон- α (ИФН- α). В некоторых вариантах реализации изобретения интерферон- α представляет собой интерферон- α , конъюгированный с ПЭГ. В некоторых вариантах реализации изобретения интерферон- α представляет собой консенсусный интерферон, такой как интерферон альфакон-1 INFERGEN®. В некоторых других вариантах реализации изобретения интерферон- α представляет собой моноПЭГилированный (линейный 30 кДа) консенсусный интерферон.

Эффективные дозы ИФН- α изменяются от примерно 3 до 27 мкг, от примерно 3 до примерно 10 МЕ, от примерно 90 до примерно 180 мкг или от примерно 18 до примерно 90 мкг. Эффективные дозировки консенсусного ИФН- α INFERGEN® включают примерно 3 мкг, примерно 6 мкг, примерно 9 мкг, примерно 12 мкг, примерно 15 мкг, примерно 18 мкг, примерно 21 мкг, примерно 24 мкг, примерно 27 мкг, примерно 30 мкг лекарственного средства на дозу. Эффективные дозировки ИФН- α 2a и ИФН- α 2b варьируют от 3 миллионов единиц (МЕ) до 10 МЕ на дозу. Эффективные дозировки ИФН- α 2a PEGASYS®, конъюгированного с ПЭГ, содержат лекарственное средство в количестве от примерно 90 мкг до примерно 270 мкг или примерно 180 мкг на дозу. Эффективные дозировки ИФН- α 2b, конъюгированного с ПЭГ, PEG-INTRON® содержат количество от примерно 0.5 мкг до примерно 3.0 мкг лекарственного средства на кг веса тела на дозу. Эффективные дозировки ПЭГилированного консенсусного интерферона (ПЭГ-КИФН) содержат от примерно 18 мкг до примерно 90 мкг или от примерно 27 мкг до примерно 60 мкг или примерно 45 мкг КИФН аминокислоты на кг веса на дозу ПЭГ-КИФН. Эффективные дозировки моноПЭГилированного (30 кДа, линейный) КИФН содержат количество от примерно 45 мкг до примерно 270 мкг, или от примерно 60 мкг до примерно 180 мкг, или от примерно 90 мкг до примерно 120 мкг, или от примерно 90 мкг до примерно 120 мкг лекарственного средства на дозу. ИФН- α может быть введен ежедневно, через день, один раз в неделю, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно.

Во многих вариантах реализации изобретения, агонисты рецепторов интерферона типа I или типа III и/или типа II вводят в течение периода от примерно 1 до примерно 7 дней, или от примерно 1 до примерно 2 недель, или от примерно 2 до примерно 3 недель, или от примерно 3 до примерно 4 недель, или от примерно 1 до примерно 2 месяцев, или от примерно 2 до примерно 3 месяцев, от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 до примерно 12 месяцев, или по крайней мере в течение одного года, и может быть введено в более длительный промежуток времени. Режимы дозирования могут включать введение три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагает любой из вышеописанных способов, в которых желательное количество ИФН- α вводят подкожно пациенту болюсной инъекцией ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц, или вводят пациенту подкожно в день по существу непрерывной или непрерывной доставкой в течение желаемого лечения. В других вариантах реализации изобретения предлагает любой из вышеописанных способов, в которых желаемое количество ПЭГилированного ИФН- α (ПЭГ ИФН- α) вводят подкожно пациенту болюсной доставкой один раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или один раз в месяц в течение желаемого лечения.

В других вариантах реализации в способах лечения согласно изобретению соединение ингибитор NS3 и агонист рецепторов интерферона тип II вводят совместно. Агонист рецепторов интерферона тип II, подходящий для использования согласно настоящему изобретению, также включает интерферон- γ (ИФН- γ).

Эффективные дозировки ИФН- γ могут изменяться от примерно 0.5 до примерно 500 мкг/м², обычно от примерно 1.5 мкг/м² до примерно 200 мкг/м², в зависимости от размера пациента. Эта активность основывается на 10 международных единиц (Е) на 50 мкг белка. ИФН- γ может быть введен ежедневно, через день, три раза в неделю или по существу непрерывно или непрерывно.

В конкретных вариантах реализации изобретения, представляющих интерес, ИФН- γ вводят пациенту в единичной дозированной форме от примерно 25 до примерно 500 мкг, от примерно 50 до примерно 400 мкг или от примерно 100 до примерно 300 мкг. В конкретных вариантах реализации изобретения, представляющих интерес, доза введения составляет примерно 200 мкг ИФН- γ . Во многих вариантах реализации изобретения, представляющих интерес, вводят ИФН- γ 1b.

В случае, когда дозировка составляет 200 мкг ИФН- γ на дозу, количество ИФН- γ на вес тела (если вес тела составляет от 45 до 135 кг) находится в пределах от примерно 4.4 мкг ИФН- γ на 1 кг веса тела до

примерно 1.48 мкг ИФН- γ на 1 кг веса тела.

Поверхность тела рассматриваемых пациентов, как правило, варьирует от примерно 1.33 до примерно 2.50 м². Таким образом, во многих вариантах реализации изобретения дозировка ИФН- γ изменяется от примерно 150 до примерно 20 мкг/м². Например, дозировка ИФН- γ изменяется от примерно 20 до примерно 30 мкг/м², от примерно 30 до примерно 40 мкг/м², от примерно 40 до примерно 50 мкг/м², от примерно 50 до примерно 60 мкг/м², от примерно 60 до примерно 70 мкг/м², от примерно 70 до примерно 80 мкг/м², от примерно 80 до примерно 90 мкг/м², от примерно 90 до примерно 100 мкг/м², от примерно 100 до примерно 110 мкг/м², от примерно 110 до примерно 120 мкг/м², от примерно 120 до примерно 130 мкг/м², от примерно 130 до примерно 140 мкг/м², от примерно 140 до примерно 150 мкг/м². В некоторых вариантах реализации изобретения дозировки изменяются от примерно 25 до примерно 100 мкг/м². В других вариантах реализации изобретения дозировки изменяются от примерно 25 до примерно 50 мкг/м².

В некоторых вариантах реализации изобретения агонист рецепторов интерферона типа I или типа III вводят в первом режиме дозирования, за которым следует второй режим дозирования. Первый режим дозирования введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III (также именуемый как "режим индукции") обычно включает введение более высокой дозы агониста рецепторов интерферона типа I или типа III. Например, в случае консенсусного ИФН- α (КИФН) INFERGEN®, первый режим дозирования включает введение КИФН в количестве примерно 9, примерно 15, примерно 18, примерно 27 мкг. Первый режим дозирования может включать введение одной дозы или по крайней мере двух или более доз. Первый режим дозирования введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III может быть осуществлен ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно.

Первый режим дозирования введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III может быть осуществлен в течение первого периода времени, где период времени может длиться примерно 4 недели, по крайней мере примерно 8 недель или по крайней мере примерно 12 недель.

Второй режим дозирования введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III (также именуемый как "режим поддерживающих доз") в общем случае включает введение более низкой дозы агониста рецепторов интерферона типа I или типа III. Например, в случае КИФН, второй режим дозирования включает введение КИФН в количестве по крайней мере примерно 3 мкг, примерно 9 мкг, примерно 15 мкг, примерно 18 мкг. Второй режим дозирования может включать введение одной дозы или по крайней мере двух или более доз.

Второй режим дозирования введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III может быть осуществлен ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где осуществляется режим "индукции/введения поддерживающих доз" агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III, включена "инициирующая" доза агонистов рецепторов интерферона типа II (например, ИФН- γ). В этих вариантах реализации изобретения ИФН- γ вводят в течение периода времени от примерно 1 до примерно 14 дней или от примерно 2 до примерно 10 дней или от примерно 3 до примерно 7 дней перед началом лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III. Этот период времени именуется как "инициирующая фаза".

В некоторых из этих вариантов реализации изобретения лечение агонистами рецепторов интерферона типа II продолжают в течение всего курса лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III. В других вариантах реализации изобретения лечение агонистами рецепторов интерферона типа II прекращают перед завершением лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III. В этих вариантах реализации общее время лечения агонистами рецепторов интерферона типа II (включая "инициирующую фазу") составляет от примерно 2 до примерно 30 дней, от примерно 8 до примерно 20 дней, от примерно 10 до примерно 18 дней или от примерно 12 до примерно 16 дней. В еще одних вариантах реализации изобретения лечение агонистами рецепторов интерферона типа II прекращают, как только начинают лечение агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III.

В других вариантах реализации изобретения агонисты рецепторов интерферона типа I или типа III вводят в единичном режиме дозирования. Например, в случае КИФН доза КИФН, как правило, изменяется от примерно 3 мкг до примерно 15 мкг, от примерно 9 мкг до 15 мкг. Доза агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III в общем случае вводится ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно. Дозу агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III вводят в течение некоторого периода времени, где период времени может быть, например, по крайней мере от примерно 24 до примерно 48 недель или дольше.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где осуществляется единичный режим введения агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III, вводят "инициирующую дозу" агониста рецепторов интерферона типа II (например, ИФН- γ). В этих вариантах реализации ИФН- γ вводят в течение периода времени от примерно 1 до примерно 14 дней, или от примерно 2 до примерно 10 дней, или от примерно 3 до примерно 7 дней перед началом лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III.

III. Этот период времени именуется как "инициирующая фаза". В некоторых из этих вариантах реализации лечение агонистами рецепторов интерферона типа II продолжают в течение всего курса лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III. В других вариантах реализации лечение агонистами рецепторов интерферона типа II прекращают перед завершением лечения агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III. В этих вариантах реализации изобретения общее время лечения агонистами рецепторов интерферона типа II (включая "инициирующую фазу") составляет от примерно 2 до примерно 30 дней, от примерно 8 до примерно 20 дней, от примерно 10 до примерно 18 дней или от примерно 12 до примерно 16 дней. В еще одних вариантах реализации лечение агонистами рецепторов интерферона типа II прекращают, как только начинают лечение агонистами рецепторов интерферона типа I или типа III.

В дополнительных вариантах реализации соединение ингибитор NS3, агонисты рецепторов интерферона типа I или типа III, агонист рецепторов интерферона типа II вводят совместно в течение желательного времени лечения в соответствии со способами согласно изобретению. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3, интерферон- α и какой-либо интерферон- β вводят совместно в течение желательного времени лечения в соответствии со способами согласно изобретению.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагает способы с применением количества агонистов рецепторов интерферона типа I или типа III, агонистов рецепторов интерферона типа II и соединения ингибитора NS3, эффективного для лечения вирусной инфекции ГС у пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагает способы с применением эффективного количества ИФН- α , ИФН- γ и соединения ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента. В одном варианте реализации изобретения предлагает способ с применением эффективного количества консенсусного ИФН- α , ИФН- γ и соединения ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента.

Как правило, эффективное количество консенсусного интерферона (КИФН) и ИФН- γ , подходящих для использования в способах согласно изобретению, обеспечивается с помощью соотношения 1 мкг КИФН: 10 мкг ИФН- γ , где оба КИФН и ИФН- γ являются не конъюгированными с ПЭГ и негликозилированными видами.

В одном варианте реализации изобретения предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α INFERGEN® и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей в количестве от примерно 1 до примерно 30 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 10 до примерно 300 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для применения эффективного количества консенсусного ИФН- α (доступного под коммерческим названием INFERGEN®) и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей количество от примерно 1 мкг до примерно 9 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 10 мкг до примерно 100 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α (INFERGEN®) и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей примерно 1 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α (INFERGEN®) и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента и включающий введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей в количестве примерно 9 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 90 мкг до примерно 100 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибито-

ром NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α (INFERGEN®) и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей в количестве примерно 30 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 200 мкг до примерно 300 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α , конъюгированного с ПЭГ и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы консенсусного ИФН- α , конъюгированного с ПЭГ (ПЭГ-КИФН), содержащего в количестве от примерно 4 мкг до примерно 60 мкг КИФН аминокислотного веса на дозу ПЭГ-КИФН подкожно каждую неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 30 мкг до примерно 1000 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α , конъюгированного с ПЭГ, и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы консенсусного ИФН- α , конъюгированного с ПЭГ (ПЭГ-КИФН), содержащего в количестве от примерно 18 мкг до примерно 24 мкг веса аминокислоты КИФН на дозу ПЭГ-КИФН подкожно каждую неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 100 до примерно 300 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

Как правило, эффективное количество ИФН- α 2a, или 2b, или 2c и ИФН- γ , подходящих для использования в способах согласно изобретению, обеспечивается при соотношении доз 1 миллионная единица (МЕ) ИФН- α 2a, или 2b, или 2c: 30 мкг ИФН- γ , причем ни ИФН- α 2a, 2b, 2c, ни ИФН- γ не являются ПЭ-Гилированными или гликозируемыми видами.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества ИФН- α 2a, или 2b, или 2c и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы ИФН- α 2a, или 2b, или 2c, содержащей в количестве примерно от 1 до 20 МЕ лекарственного средства на дозу ИФН- α 2a, или 2b, или 2c подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю или за день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество от примерно 30 до примерно 600 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который модифицирован для использования эффективного количества ИФН- α 2a, или 2b, или 2c и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включает введение пациенту дозы ИФН- α 2a, или 2b, или 2c, содержащей в количестве примерно 3 МЕ лекарственного средства на дозу ИФН- α 2a, или 2b, или 2c подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю или за 1 день по существу непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН- γ , содержащего количество примерно 100 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества ИФН- α 2a, или 2b, или 2c и ИФН- γ при лечении вирусной инфекции у пациента и включающий введение пациенту дозы ИФН- α 2a, или 2b, или 2c, содержащей в количестве примерно 10 МЕ лекарственного средства на дозу ИФН- α 2a, или 2b, или 2c подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю или за день по существу

непрерывно или непрерывно в комбинации с дозой ИФН-γ, содержащего количество примерно 300 мкг лекарственного средства на дозу ИФН-γ, подкожно ежедневно, через день, три раза в неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества ИФН-α 2а, конъюгированного с ПЭГ, PEGASYS®, и ИФН-γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включающий введение пациенту дозы PEGASYS®, содержащей в количестве от примерно 90 мкг до примерно 360 мкг лекарственного средства на дозу PEGASYS® подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН-γ, содержащего количество от примерно 30 мкг до примерно 1000 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, вводимого по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества ИФН-α 2а, конъюгированного с ПЭГ (доступного под коммерческим названием PEGASYS®), и ИФН-γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включающий введение пациенту дозы PEGASYS®, содержащей в количестве примерно 180 мкг лекарственного средства на дозу PEGASYS® подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН-γ, содержащего количество от примерно 100 до примерно 300 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, вводимого по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества ИФН-α 2b, конъюгированного с ПЭГ (доступного под коммерческим названием PEG INTRON®), и ИФН-γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включающий введение пациенту дозы PEG INTRON®, содержащей в количестве от примерно 0.75 мкг до примерно 3.0 мкг лекарственного средства на кг веса тела на дозу PEG INTRON® подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН-γ, содержащего количество от примерно 30 до примерно 1000 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, вводимого по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации согласно изобретению предложен любой из вышеописанных способов, модифицированный для использования эффективного количества ИФН-α 2b, конъюгированного с ПЭГ (PEG INTRON®), и ИФН-γ при лечении вирусной инфекции у пациента, и включающий введение пациенту дозы PEG INTRON®, содержащей в количестве примерно 1.5 мкг лекарственного средства на кг веса тела на дозу PEG INTRON® подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно в комбинации с общей еженедельной дозой ИФН-γ, содержащего количество от примерно 100 мкг до примерно 300 мкг лекарственного средства за неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, вводимого по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который включает введение пациенту с вирусной инфекцией ГС эффективного количества ингибитора NS3; и какой-либо режим введения 9 мкг консенсусного ИФН-α (INFERGEN®), вводимого подкожно ежедневно или два раза в неделю, и рибавирина, вводимого перорально ежедневно, причем длительность терапии составляет 48 недель. В этом варианте рибавирин вводят в количестве 1000 мг для пациентов, весящих меньше 75 кг, и 1200 мг для пациентов, весящих 75 кг и более.

В одном варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен любой из вышеописанных способов, который включает введение пациенту с вирусной инфекцией ГС эффективного количества ингибитора NS3; и какой-либо режим введения 9 мкг консенсусного ИФН-α (INFERGEN®), вводимого подкожно ежедневно или два раза в неделю; 50 мкг человеческого ИФН-γ 1b (доступного под коммерческим названием Actimmune®), вводимого подкожно два раза в неделю; и рибавирина, вводимого перорально ежедневно, причем длительность терапии составляет 48 недель. В этом варианте рибавирин вводят в количестве 1000 мг для пациентов, весящих меньше 75 кг, и 1200 мг для пациентов, весящих 75 кг и более.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, который включает введение пациенту с вирусной инфекцией ГС эффективного количества ингибитора NS3; и какой-либо режим введения 9 мкг консенсусного ИФН-α (INFERGEN®), вводимого подкожно ежедневно или два раза в неделю; 100 мкг человеческого ИФН-γ 1b (Actimmune®), вводимого подкожно два раза в неделю; и рибавирина, вводимого перорально ежедневно, где длительность терапии

ского ИФН- γ 1b Actimmune®, вводимый подкожно два раза в неделю; и рибавирина, вводимого перорально ежедневно, где длительность терапии составляет 48 недель. В этом варианте рибавирин вводят в количестве 1000 мг для пациентов, весящих меньше 75 кг, и 1200 мг для пациентов, весящих 75 кг и более.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, который включает введение пациенту с вирусной инфекцией ГС эффективного количества ингибитора NS3; и какой-нибудь режим введения 200 мкг моноПЭГилированного (30 кДа, линейного) консенсусного ИФН- α , вводимого подкожно каждые десять дней или один раз в неделю; и 50 мкг человеческого ИФН- γ 1b Actimmune®, вводимого подкожно два раза в неделю; где длительность терапии составляет 48 недель.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, который включает введение пациенту с вирусной инфекцией ГС эффективного количества ингибитора NS3; и какой-нибудь режим введения 200 мкг моноПЭГилированного (30 кДа, линейного) консенсусного ИФН- α , вводимого подкожно каждые десять дней или один раз в неделю; и 100 мкг человеческого ИФН- γ 1b Actimmune®, вводимого подкожно два раза в неделю; где длительность терапии составляет 48 недель.

Любой из вышеописанных способов включает введение ингибитора NS3, агониста рецептора интерферона типа I (например, какой-нибудь ИФН- α), и агониста рецептора интерферона типа II (например, какой-нибудь ИФН- γ), и может быть усилен введением эффективного количества антагониста ФНО- α (например, какой-нибудь антагонист ФНО- α , отличный от пирфенидона и его аналогов). Неограничительные примеры антагонистов ФНО- α , которые подходят для использования в таких комбинированных терапиях, включают ENBREL®, REMICADE® и HUMIRA™.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества ENBREL®; эффективного количества ИФН- α ; эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы ENBREL®, содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 23 мг на дозу, от примерно 0.1 мкг до примерно 1 мкг, от примерно 1 мкг до примерно 10 мкг, от примерно 10 мкг до 100 мкг, от примерно 100 мкг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 5 мг, от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 15 мг до примерно 20 мг, или от примерно 20 мг до примерно 23 мг ENBREL®, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц один раз в месяц или каждый месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества REMICADE®; эффективного количества ИФН- α ; эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы REMICADE®, содержащей количество от примерно 0.1 до примерно 4.5 мг/кг, от примерно 0.1 до примерно 0.5 мг/кг, от примерно 0.5 до примерно 1.0 мг/кг, от примерно 1.0 до примерно 1.5 мг/кг, от примерно 1.5 до примерно 2.0 мг/кг, от примерно 2.0 до примерно 2.5 мг/кг, от примерно 2.5 до примерно 3.0 мг/кг, от примерно 3.0 до примерно 3.5 мг/кг, от примерно 3.5 до примерно 4.0 мг/кг, от примерно 4.0 до примерно 4.5 мг/кг на дозу REMICADE®, внутривенно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц один раз в месяц или каждый месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества HUMIRA™; эффективного количества ИФН- α ; эффективного количества ИФН- γ ; и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы HUMIRA™, содержащей количество от примерно 0.1 до примерно 35 мг на дозу, от примерно 0.1 до примерно 1 мкг, от примерно 1 до примерно 10 мкг, от примерно 10 до примерно 100 мкг, от примерно 100 мкг до примерно 1 мг, от примерно 1 до примерно 5 мг, от примерно 5 до примерно 10 мг, от примерно 10 до примерно 15 мг, от примерно 15 до примерно 20 мг или от примерно 20 до примерно 25 мг, от примерно 25 до примерно 30 мг, от примерно 30 до примерно 35 мг на дозу HUMIRA™, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц один раз в месяц или каждый месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения.

Комбинированные терапии с пирфенидоном.

Во многих вариантах реализации способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества пирфенидона или его аналога. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение ингибитор NS3, один или более агонистов рецептора интерферона и пирфенидон или его аналоги вводят совместно в способах лечения согласно изобретению. В некоторых вариантах реализации соединение ингибитор NS3, какой-нибудь агонист рецептора интерферона типа I и пирфенидон (или какой-нибудь его аналог) вводят совместно. В других вариантах реализации соединение ингибитор NS3, какой-нибудь агонист рецептора интерферона типа I, какой-нибудь агонист рецептора интерферона типа II и пирфенидон (или его аналоги) вводят совместно. Агонисты рецептора интерферона типа I, подходящие для использования согласно изобретению, включают ИФН- α , такой как интерферон α -2a, интерферон α -2b, интерферон альфакон-1, и ИФН- α , конъюгированные с ПЭГ, такие как ПЭГинтерферон α -2a, ПЭГинтерферон α -2b, и консенсусные интерфероны, конъюгированные с ПЭГ, такие как моноПЭГилированный (30 кДа, линейный) консенсусный интерферон. Агонисты рецептора интерферона типа II, подходящие для использования согласно изобретению, включают интерферон- γ .

Пирфенидон или какой-нибудь его аналог может быть введен один раз в месяц, два раза в месяц, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или поделен на ежедневные дозы, которые принимают от одного до пяти раз в день за период времени, изменяющийся от примерно одного дня до примерно одной недели, или от примерно 2 до примерно 4 недель, от примерно 1 до примерно 2 месяцев или от примерно 2 до примерно 4 месяцев, от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, или от примерно 1 года до примерно 2 лет, или от примерно 2 до примерно 4 лет или более.

Эффективные дозировки пирфенидона или его специфичных аналогов включают зависимую от веса пациента дозу, изменяющуюся от примерно 5 до примерно 125 мг/кг/день, или фиксированную дозу от примерно 400 до примерно 3600 мг/день, или примерно 1800 мг/день, или от примерно 1200 до примерно 1600 мг/день, вводимую перорально в виде от одной до пяти дробных доз в день. Другие дозы и формы пирфенидона и его специфичных аналогов, подходящих для использования при лечении фибротических заболеваний, описываются в патентах США № 5310562; 5518729; 5716632 и 6090822.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, который включает совместное введение пациенту терапевтически эффективного количества пирфенидона или его аналогов в течение желательного курса лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с антагонистами ФНО- α .

Во многих вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества антагонистов ФНО- α , в комбинированной терапии для лечения вирусной инфекции ГС.

Эффективные дозы антагонистов ФНО- α изменяются от 0.1 мкг до 40 мг на дозу, например от примерно 0.1 до примерно 0.5 мкг на дозу, от примерно 0.5 до примерно 1.0 мкг на дозу, от примерно 1.0 до примерно 5.0 мкг на дозу, от примерно 5.0 до примерно 10 мкг на дозу, от примерно 10 до примерно 20 мкг на дозу, от примерно 20 до примерно 30 мкг на дозу, от примерно 30 до примерно 40 мкг на дозу, от примерно 40 до примерно 50 мкг на дозу, от примерно 50 до примерно 60 мкг на дозу, от примерно 60 до примерно 70 мкг на дозу, от примерно 70 до примерно 80 мкг на дозу, от примерно 80 до примерно 90 мкг на дозу, от примерно 90 до примерно 100 мкг на дозу, от примерно 100 до примерно 150 мкг на дозу, от примерно 150 до примерно 200 мкг на дозу, от примерно 200 до примерно 250 мкг на дозу, от примерно 250 до примерно 300 мкг на дозу, от примерно 300 до примерно 400 мкг на дозу, от примерно 400 до примерно 500 мкг на дозу, от примерно 500 до примерно 600 мкг на дозу, от примерно 600 до примерно 700 мкг на дозу, от примерно 700 до примерно 800 мкг на дозу, от примерно 800 до примерно 900 мкг на дозу, от примерно 900 до примерно 1000 мкг на дозу, от примерно 1 до примерно 10 мг на дозу, от примерно 10 до примерно 15 мг на дозу, от примерно 15 до примерно 20 мг на дозу, от примерно 20 до примерно 25 мг на дозу, от примерно 25 до примерно 30 мг на дозу, от примерно 30 до примерно 35 мг на дозу, от примерно 35 до примерно 40 мг на дозу.

В некоторых вариантах реализации изобретения эффективные дозировки антагонистов ФНО- α выражают в мг/кг веса тела. В этих вариантах реализации эффективные дозировки антагонистов ФНО- α изменяются от примерно 0.1 до примерно 10 мг/кг веса тела, например, от примерно 0.1 до примерно 0.5 мг/кг веса тела, от примерно 0.5 до примерно 1.0 мг/кг веса тела, от примерно 1.0 до примерно 2.5 мг/кг веса тела, от примерно 2.5 до примерно 5.0 мг/кг веса тела, от примерно 5.0 до примерно 7.5 мг/кг веса тела, от примерно 7.5 до примерно 10 мг/кг веса тела.

Во многих вариантах реализации изобретения антагонист ФНО- α вводят в течение периода от примерно одного дня до примерно одной недели или от примерно 2 до примерно 3 недель, от примерно 3 до примерно 4 недель, от примерно 1 до примерно 2 месяцев, от примерно 2 до примерно 3 месяцев или от примерно 3 до примерно 4 месяцев, от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до при-

мерно 8 месяцев, или от примерно 8 до примерно 12 месяцев или по крайней мере одного года, и может быть введено за больший интервал времени. Антагонист ФНО- α может быть введен три раза в день, два раза в день, ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц, один раз в месяц, по существу непрерывно или непрерывно.

Во многих вариантах реализации вводят многократные дозы антагонистов ФНО- α . Например, антагонист ФНО- α вводят один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, каждую неделю, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, через день, ежедневно, два раза в день, три раза в день, по существу непрерывно или непрерывно за период времени, изменяющийся от примерно одного дня до примерно одной недели, или от примерно 2 до примерно 4 недель, от примерно 1 до примерно 2 месяцев или от примерно 2 до примерно 4 месяцев, от примерно 4 до примерно 6 месяцев, или от примерно 6 до примерно 8 месяцев, или от примерно 8 месяцев до примерно 1 года, или от примерно 1 года до примерно 2 лет, или от примерно 2 до примерно 4 лет или более.

Антагонист ФНО- α и соединение ингибитор NS3A обычно вводят в отдельных лекарственных формах. Антагонист ФНО- α и соединение ингибитор NS3A могут быть введены по существу одновременно, или через примерно 30 мин, примерно 1 ч, примерно 2 ч, примерно 4 ч, примерно 8 ч, примерно 16 ч, примерно 24 ч, примерно 36 ч, примерно 72 ч, примерно 4 дня, примерно 7 дней или примерно 2 недели.

В одном варианте реализации изобретение предлагает способ с применением эффективного количества антагониста ФНО- α и эффективного количества соединения ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы антагониста ФНО- α , содержащей от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг на дозу антагониста ФНО- α , подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю; или в день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества ENBREL® и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы ENBREL®, содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 23 мг на дозу, от примерно 0.1 до примерно 1 мкг, от примерно 1 до примерно 10 мкг, от примерно 10 до примерно 100 мкг, от примерно 100 мкг до примерно 1 мг, от примерно 1 до примерно 5 мг, от примерно 5 до примерно 10 мг, от примерно 10 до примерно 15 мг, от примерно 15 до примерно 20 мг или от примерно 20 до примерно 23 мг ENBREL®, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц один раз в месяц или каждый месяц; или в день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества REMICADE® и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы REMICADE®, содержащей количество от примерно 0.1 до примерно 4.5 мг/кг, от примерно 0.1 до примерно 0.5 мг/кг, от примерно 0.5 до примерно 1.0 мг/кг, от примерно 1.0 до примерно 1.5 мг/кг, от примерно 1.5 до примерно 2.0 мг/кг, от примерно 2.0 до примерно 2.5 мг/кг, от примерно 2.5 до примерно 3.0 мг/кг, от примерно 3.0 до примерно 3.5 мг/кг, от примерно 3.5 до примерно 4.0 мг/кг, от примерно 4.0 до примерно 4.5 мг/кг на дозу REMICADE®, внутривенно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц один раз в месяц или каждый месяц; или в день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ использования эффективного количества HUMIRA™ и эффективного количества ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы HUMIRA™, содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 35 мг на дозу, от 0.1 до 1 мкг, от примерно 1 до примерно 10 мкг, от примерно 10 до примерно 100 мкг, от примерно 100 мкг до примерно 1 мг, от примерно 1 до примерно 5 мг, от примерно 5 до примерно 10 мг, от примерно 10 до примерно 15 мг, от примерно 15 до примерно 20 мг или от примерно 20 до примерно 25 мг, от примерно 25 до примерно 30 мг, от примерно 30 до примерно 35 мг на дозу HUMIRA™, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в неделю, каждую неделю, три раза в месяц, один раз в месяц или каждый месяц или за день по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с тимозином- α .

Во многих вариантах реализации изобретения способы предлагают комбинированную терапию, включающую введение эффективного количества соединения ингибитора NS3, как описано выше, и эффективного количества тимозина- α в комбинированной терапии для лечения вирусной инфекции ГС.

Эффективные дозировки тимозина- α изменяются от примерно 0.5 до примерно 5 мг, например от примерно 0.5 до примерно 1.0 мг, от примерно 1.0 до примерно 1.5 мг, от примерно 1.5 до примерно 2.0

мг, от примерно 2.0 до примерно 2.5 мг, или от примерно 2.5 до примерно 3.0 мг, от примерно 3.0 до примерно 3.5 мг, от примерно 3.5 до примерно 4.0 мг, от примерно 4.0 до примерно 4.5 мг, от примерно 4.5 до примерно 5 мг. В конкретных вариантах реализации изобретения тимозин- α вводится в дозах, содержащих 1.0 или 1.6 мг вещества.

В одном варианте реализации, изобретение предлагает способ использования эффективного количества тимозина- α ZADAXIN™ и эффективного количества соединения ингибитора NS3 для лечения вирусной инфекции ГС у пациента, включающий введение пациенту дозы ZADAXIN™, содержащего количество от примерно 1.0 до примерно 1.6 мг на дозу, подкожно два раза в неделю в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с антагонистами ФНО- α и интерфероном.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусной инфекции ГС у пациента с вирусной инфекцией ГС, способ включает введение эффективного количества ингибитора NS3, эффективного количества антагонистов ФНО- α и эффективного количества одного или более интерферонов.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, который включает введение пациенту дозы ИФН- γ , содержащей количество от примерно 10 мкг до примерно 300 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, каждую неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц; или в день по существу непрерывно или непрерывно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю или три раза в неделю; или в день по существу непрерывно или непрерывно; в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, который включает введение пациенту дозы ИФН- γ , содержащей количество от примерно 10 мкг до примерно 100 мкг лекарственного средства на дозу ИФН- γ , вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, каждую неделю, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц; или в день по существу непрерывно или непрерывно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю или три раза в неделю; или в день по существу непрерывно или непрерывно; в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, который включает введение пациенту полной недельной дозы ИФН- γ , содержащей количество от примерно 30 мкг до примерно 1000 мкг лекарственного средства в неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю или вводимого по существу непрерывно или непрерывно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю или три раза в неделю; или в день по существу непрерывно или непрерывно; в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- γ и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, который включает введение пациенту полной недельной дозы ИФН- γ , содержащей количество от примерно 100 мкг до примерно 300 мкг лекарственного средства в неделю в виде дробных доз, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю или вводимого по существу непрерывно или непрерывно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, вводимого подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю или три раза в неделю; или в день по существу непрерывно или непрерывно; в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В одном варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества консенсусного ИФН- α INFERGEN® и антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции ГС у пациента, который включает введение пациенту дозы INFERGEN®, содержащей в количестве от примерно 1 мкг до примерно 30 мкг лекарственного средства на дозу INFERGEN®, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, еженедельно, через неделю, три раза в месяц, один раз в месяц; или в день по существу непрерывно или

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- α 2a, конъюгированного с ПЭГ (PEGASYS®), и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту дозы PEGASYS®, содержащей количество от примерно 90 мкг до примерно 360 мкг лекарственного средства на дозу PEGASYS®, подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, или в день, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- α 2a, конъюгированного с ПЭГ (PEGASYS®), и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту дозы PEGASYS®, содержащей количество примерно 180 мкг лекарственного средства на дозу PEGASYS®, подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, или в день, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- α 2b, конъюгированного с ПЭГ (PEG INTRON®), и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту дозы PEG INTRON®, содержащей количество от примерно 0.75 до примерно 3.0 мкг лекарственного средства на кг веса тела на дозу PEG INTRON®, подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, или в день, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов, модифицированных для использования эффективного количества ИФН- α 2b, конъюгированного с ПЭГ (PEG INTRON®), и эффективного количества антагониста ФНО- α при лечении вирусной инфекции у пациента, включающий введение пациенту дозы PEG INTRON®, содержащей количество примерно 1.5 мкг лекарственного средства на кг веса тела на дозу PEG INTRON®, подкожно раз в неделю, через неделю, три раза в месяц или ежемесячно, в комбинации с дозой антагониста ФНО- α , содержащей количество от примерно 0.1 мкг до примерно 40 мг антагониста ФНО- α на дозу, подкожно ежедневно, через день, два раза в неделю, три раза в неделю, или в день, по существу непрерывно или непрерывно в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

Комбинированные терапии с другими антивирусными агентами.

Другие агенты, такие как ингибиторы NS3 хеликазы ВГС, также являются привлекательными лекарственными средствами для комбинированной терапии и рассматриваются для использования в комбинированных терапиях, описываемых в настоящей заявке. Рибозимы, такие как Heptazyme™ и фосфоротиоатные олигонуклеотиды, которые являются комплементарными к белковым последовательностям ВГС и которые ингибируют экспрессию вирусных капсидных белков, также являются подходящими для использования в комбинированных терапиях, описываемых в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительные антивирусные агенты вводят во время полного курса лечения соединением ингибитором NS3 согласно изобретению, при этом и начало, и конец периодов лечения совпадают. В других вариантах реализации изобретения дополнительный антивирусный агент вводят в течение периода времени, которое перекрывается со временем лечения NS3 ингибиторными соединениями, например лечение дополнительным антивирусным агентом может начинаться до начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и заканчиваться раньше окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; лечение дополнительным антивирусным агентом может начинаться после начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и заканчиваться после окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; лечение дополнительным антивирусным агентом может начинаться после начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и заканчиваться раньше окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями; или лечение дополнительным антивирусным агентом может начинаться до начала лечения NS3 ингибиторными соединениями и заканчиваться после окончания лечения NS3 ингибиторными соединениями.

Соединение ингибитор NS3 может вводиться вместе с (т.е. одновременно в отдельных лекарственных формах; одновременно в одной и той же лекарственной форме; одновременно в отдельных формах и примерно через 48, через 36, через 24, через 16, через 12, через 8, через 4, через 2, через 1 ч, через 30 мин, через 15 мин или менее) одним или более дополнительным антивирусным агентом.

ПЭГинтерферона альфа-2b, содержащей количество от 1.0 до 1.5 мкг лекарственного средства на килограмм тела на дозу, подкожно один раз в неделю; в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован введением дозы рибавирина, содержащей количество 400, 800, 1000 или 1200 мг лекарственного средства перорально в день, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован введением дозы рибавирина, содержащей (i) количество 1000 мг лекарственного средства перорально в день для пациентов с весом тела менее 75 кг, или (ii) количество 1200 мг лекарственного средства перорально в день для пациентов с весом тела больше или равном 75 кг, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS3 согласно изобретению на режим введения ингибитора NS3, включающий введение дозы от 0.01 до 0.1 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS3 согласно изобретению на режим введения ингибитора NS3, включающий введение дозы от 0.1 до 1 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS3 согласно изобретению на режим введения ингибитора NS3, включающий введение дозы от 1 до 10 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS3 согласно изобретению на режим введения ингибитора NS3, включающий введение дозы от 10 до 100 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов, отличающийся режимом введения ингибитора NS5B, может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS5B согласно изобретению на режим введения ингибитора NS5B, включающий введение дозы от 0.01 до 0.1 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов, отличающийся режимом введения ингибитора NS5B, может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS5B согласно изобретению на режим введения ингибитора NS5B, включающий введение дозы от 0.1 до 1 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов, отличающийся режимом введения ингибитора NS5B, может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS5B согласно изобретению на режим введения ингибитора NS5B, включающий введение дозы от 1 до 10 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

В качестве неограничительных примеров любой из вышеописанных способов, отличающийся режимом введения ингибитора NS5B, может быть модифицирован заменой режима введения ингибитора NS5B согласно изобретению на режим введения ингибитора NS5B, включающий введение дозы от 10 до 100 мг лекарственного средства на килограмм веса перорально ежедневно, возможно в виде двух или более дробных доз в день, в течение желательного периода лечения соединением ингибитором NS3.

Идентифицирование пациента.

В некоторых вариантах реализации изобретения конкретный режим лекарственной терапии, используемый при лечении пациентов с вирусной инфекцией ГС, выбирается в соответствии с некоторыми параметрами заболевания, которые проявляются у пациента, такие как первичная вирусная нагрузка, генотип вирусной инфекции ГС у пациента, гистология печени и/или стадия фиброза печени у пациента.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения настоящее изобретение предлагает любой из вышеописанных способов для лечения вирусной инфекции гепатита С, при которой способ согласно изобретению модифицируется для лечения пациента с неблагоприятным исходом лечения в течение 48 недель.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов для лечения вирусной инфекции ГС, при котором описываемый способ модифицируется с включением стадий (1) идентификации пациента, имеющего вирусную инфекцию ГС, отличающую любым из генотипов ВГС 5, 6, 7, 8 и 9, и затем (2) проведения лекарственной терапии пациента по описываемому способу в течение периода времени от примерно 20 до примерно 50 недель.

В другом варианте реализации изобретение предлагает любой из вышеописанных способов для лечения вирусной инфекции ГС, при котором описываемый способ модифицируется с включением стадий (1) идентификации пациента, имеющего вирусную инфекцию ГС, отличающую любым из генотипов ВГС 5, 6, 7, 8 и 9, и затем (2) проведения лекарственной терапии пациента по описываемому способу в течение периода времени по крайней мере примерно 24 и до примерно 48 недель.

Объекты, подходящие для лечения.

Любой из вышеописанных режимов лечения может быть осуществлен у пациентов, которым поставлен диагноз вирусной инфекции ГС. Любой из вышеописанных режимов введения может быть применен к пациентам, у которых предыдущее лечение вирусной инфекции ГС не имело лечебного эффекта ("пациенты с неблагоприятным исходом лечения", включая пациентов с отсутствием лечебного эффекта и пациентов с рецидивом заболевания).

Пациенты, которым в клинических условиях был поставлен диагноз вирусной инфекции ГС, представляют особый интерес во многих вариантах реализации изобретения. Пациенты, которым в клинических условиях был поставлен диагноз гепатита С, рассматриваются как имеющие РНК ВГС в крови, и/или имеющие анти-ВГС антитела в сыворотке. Такие пациенты включают анти-ВГС ELISA-позитивных пациентов и пациентов с позитивным рекомбинантным исследованием методом иммуноблоттинга (RIBA). Такие пациенты могут также иметь, но необязательно, повышенный уровень АЛТ в сыворотке.

Пациенты, которым в клинических условиях поставлен диагноз вирусной инфекции ГС, включают не подвергнутых какой-либо терапии пациентов (например, пациенты, у которых предварительно не проводилось лечение вирусной инфекции ГС, а именно те, кому предварительно не проводили терапию, основанную на ИФН- α и/или рибавирине) и пациентов, у которых предварительное лечение вирусной инфекции ГС не имело эффекта ("пациенты с неблагоприятным исходом лечения"). Пациенты с неблагоприятным исходом лечения включают пациентов с отсутствием лечебного эффекта (т.е. пациентов, у которых титр ВГС незначительно или недостаточно снижался при предварительном лечении ВГС, например при предварительной монотерапии ИФН- α и комбинированной терапии ИФН- α и рибавирином или предварительной комбинированной терапии ИФН- α , конъюгированного с ПЭГ, и рибавирина); и пациентов с рецидивом заболевания (т.е. пациентов, у которых было проведено предварительное лечение ВГС, например пациенты, у которых предварительно была проведена монотерапия ИФН- α , предварительная комбинированная терапия ИФН- α и рибавирином, или предварительная комбинированная терапия ИФН- α , конъюгированным с ПЭГ, и рибавирином и титр ВГС сначала снизился, а затем возрос).

В конкретных вариантах реализации изобретения, представляющих интерес, пациенты имеют титр ВГС по крайней мере примерно 10^5 , по крайней мере примерно 5×10^5 , или по крайней мере примерно 10^6 , или по крайней мере примерно 2×10^6 геномных копий ВГС на миллилитр сыворотки. Пациент может быть инфицирован любым генотипом ВГС (генотип 1, включая 1a и 1b, 2, 3, 4, 6 и т.д. и подтипы (например, 2a, 2b, 3a и т.д.)), в частности сложными для лечения генотипами, такими как ВГС генотип 1 и конкретные подтипы ВГС и квазивиды.

Также представляют интерес ВГС-позитивные пациенты (как описано выше), у которых обнаружен тяжелый фиброз или ранний цирроз (не декомпенсированный, класс А или меньше по шкале Чайлд-Пью) или более запущенный цирроз (декомпенсированный, класс В или С по шкале Чайлд-Пью) вследствие хронической формы вирусной инфекции ГС и у кого в крови присутствует вирус, несмотря на предварительное антивирусное проведение ИФН- α -основанных терапий или кто не может переносить ИФН- α -основанные терапии, или кто имеет противопоказания к таким терапиям. В конкретных вариантах реализации изобретения, представляющих интерес, ВГС-позитивные пациенты со стадией фиброза печени 3 или 4 по системе градации METAVIR являются подходящими для лечения способами согласно настоящему изобретению. В других вариантах реализации изобретения пациенты, подходящие для лечения способами согласно настоящему изобретению, являются пациентами с декомпенсированным циррозом с клиническими проявлениями, включая пациентов с сильно запущенным циррозом печени, включая ожидающих пересадку печени. В еще одних вариантах реализации изобретения пациенты, подходящие для лечения способами согласно настоящему изобретению, включают пациентов с более мягкими степенями фиброза, включая пациентов с ранним фиброзом (стадия 1 и 2 по системе градации METAVIR, Ludwig и Scheuer; или стадии 1, 2 или 3 по системе Исхак).

Получение ингибиторов NS3.

Ингибиторы NS3 в следующих схемах могут быть получены в соответствии со способами и схемами, показанными в каждом разделе. Нумерация в каждом разделе Получения Ингибиторов NS3 имеет значение только в этом разделе и не должна строиться в соответствии или смешиваться с такой же нумерацией в других разделах.

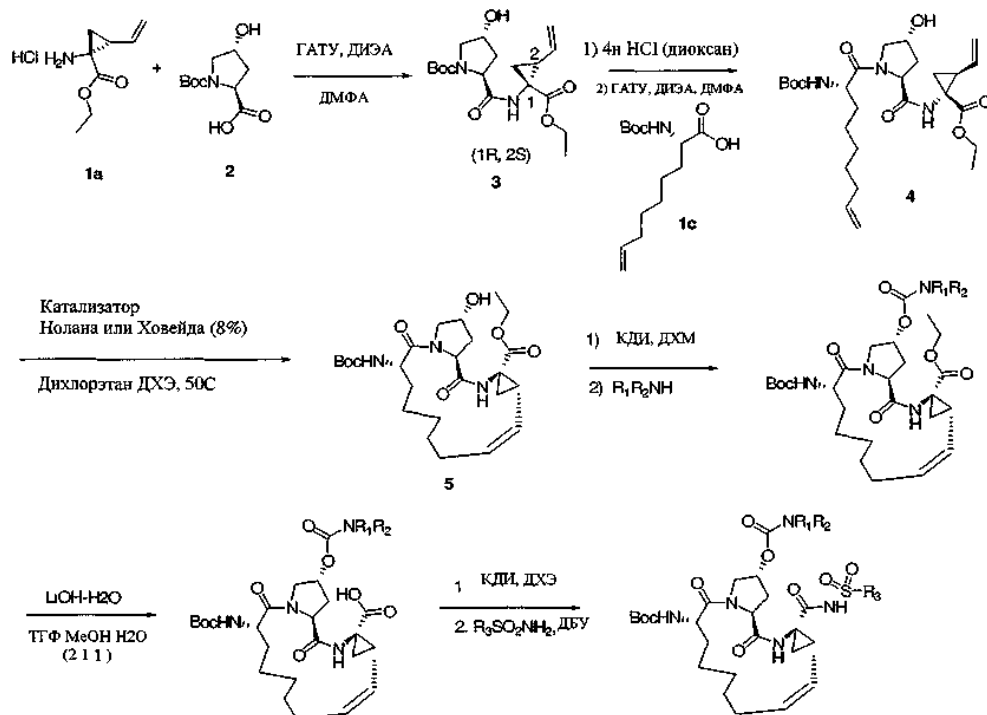
Методология.

Ингибиторы протеазы ВГС в следующих разделах могут быть получены в соответствии со способами и схемами, показанными в каждом разделе. Некоторые соединения и интермедиаты, используемые в синтезе, были описаны в каких-либо других источниках. Например, в Схеме 1 в Разделе 1 ниже синтез интермедиатов этилового эфира 1(R)-трет-бутоксикарбониламино-2(S)-винил-циклопропанкарбоновой кислоты (1a) и 2(S)-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еновой кислоты (1c), и замыкающая кольцо реакция обмена трипептида 4, были осуществлены способом, аналогичным описанному в международной заявке PCT/US2004/033970 (Международная публикация WO 2005/037214) и PCT/CA00/00353 (Публикация № WO 00/59929). Нумерация в каждом из следующих Разделов Получения Ингибиторов NS3 имеет значение только в этом разделе и не должна строиться в соответствии или смешиваться с такой же нумерацией в других разделах.

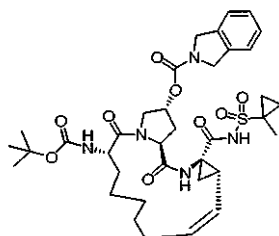
Получение ингибиторов NS3. Раздел I.

Общая схема синтеза ингибиторов NS3, описанных в этом разделе, проиллюстрирована на схеме 1 ниже и в качестве примера содержит следующее описание синтеза соединения 100.

Схема 1

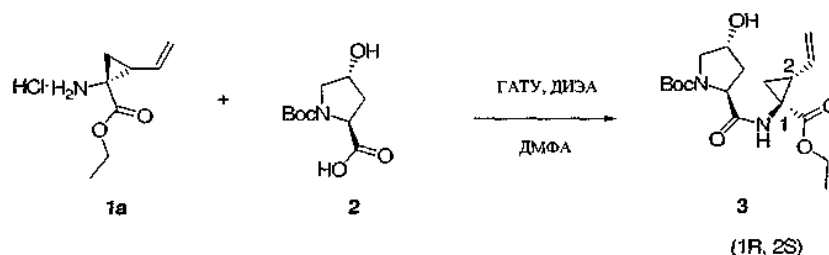


Синтез соединения 100



Соединение 100

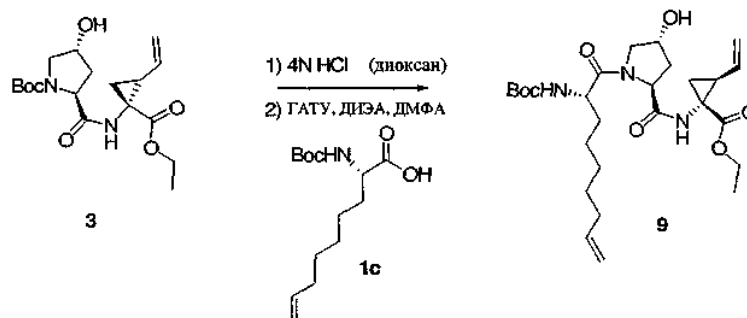
А. Стадия 1. Синтез трет-бутилового эфира 2S-(1-этоксикарбонил-2-винилциклопропилкарбамоил)-4R-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты (3)



В колбу с этил-(1R,2S)(1S,2R)-1-амино-2-винилциклопропилкарбоксилатом (**1a**, 1.0 г, 5.2 ммоль), транс-N-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-L-пролином (**2**, 1.3 г, 1.1 экв.) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфатом (HATU) (2.7 г, 1.1 экв.) добавили 30 мл ДМФА для получения раствора. Затем раствор охладили до 0°C на ледяной бане, затем медленно добавили раствор N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) (4.4 мл, 4 экв.) в ДМФА (15 мл) при перемешивании. Реакционную смесь оставили для нагревания до комнатной температуры и перемешивали всю ночь.

Спустя 16 ч согласно анализу ВЭЖХ реакция завершилась. Смесь разбавили этилацетатом EtOAc (100 мл), промыли водой (3×40 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×40 мл) и соевым раствором (2×40 мл), затем высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали с получением масла темно-красного цвета. Смесь очистили на силикагеле (элюент: ацетон/гексан 3:7) с получением чистого вещества **3** в виде желто-коричневого порошка (770 мг, 32%).

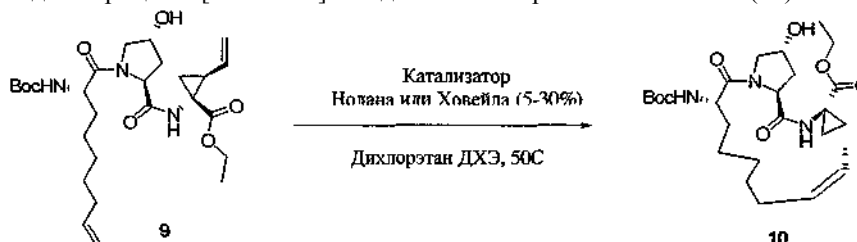
Стадия 2. Синтез этилового эфира 1R-{[1-(2S-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еноил)-4R-гидроксипириролидин-2S-карбонил]амино}-2S-винилциклопропан-карбоновой кислоты (**9**)



Соединение **3** (2.85 г, 7.7 ммоль) растворили в 10 мл 4н. HCl (диоксан) и оставили при комнатной температуре в течение 90 мин для снятия Вос-защитных групп. Раствор сконцентрировали, затем проэкстрагировали ацетонитрилом, затем снова дважды сконцентрировали. К светло-коричневому осадку добавили соединение **1c** (2.2 г, 8.1 ммоль) и HATU (3.2 г, 8.5 ммоль), затем добавили 80 мл ДМФА в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане в течение 15 мин, после чего по каплям добавили 5 мл раствора DIEA в ДМФА (5.4 мл, 30.9 ммоль) к реакционной смеси при перемешивании. Ледяную баню убрали для медленного повышения температуры до комнатной и реакционную смесь перемешивали в течение ночи.

После 18 ч согласно анализу ТСХ реакция завершилась. Реакционную смесь разбавили EtOAc (300 мл) и промыли водой (3×150 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×150 мл), соевым раствором (150 мл), высушили (Na₂SO₄) и удалили растворитель. Продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле на колонке Biotage 40M (элюент=от 3 до 5% MeOH в DCM) с получением соединения **9** в виде коричневого осадка (3.5 г, 87%).

Стадия 3. Синтез этилового эфира (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-гидрокси-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновой кислоты (**10**)



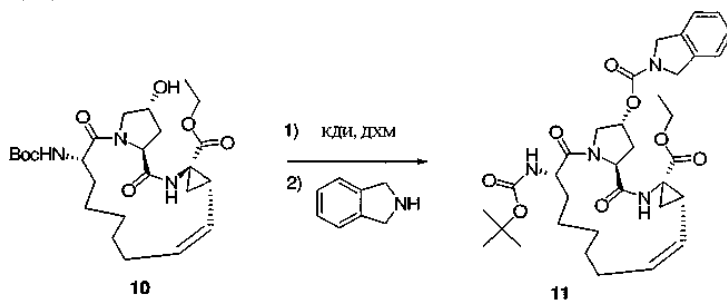
Соединение **9** (2.6 г, 5.0 ммоль) растворили в 500 мл дихлорэтана DriSolve в 1 л круглодонной колбе с получением раствора. Раствор дегазировали барботированием азота в течение 1 ч. Затем добавили катализатор Ховейда (0.25 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню (50°C) и перемешивали всю ночь. После 16 ч реакционная смесь стала темно-коричневого цвета. Анализ ТСХ (DCM/EtOAc 1:1) показал полное превращение

и появление нового пятна с меньшим значением Rf. Реакционную смесь сконцентрировали и очистили на силикагеле (Biotage 40 M, элюент=DCM/EtOAc градиент от 1:1 до 1:2) с получением продукта 10 в виде желто-коричневого порошка (0.64 г, 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.21 (т, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.43 (с, 9H), 1.20-1.50 (м, 6H), 1.53-1.68 (м, 2H), 1.83-1.96 (м, 2H), 1.98-2.28 (м, 4H), 2.60 (м, 1H), 3.13 (уш.с, 1H), 3.68 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 4.01-4.19 (м, 2H), 4.48 (м, 1H), 4.56 (уш.с, 1H), 4.79 (м, 1H), 5.26 (т, $J=9.4$ Гц, 1H), 5.36 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 5.53 (м, 1H), 7.19 (уш.с, 1H).

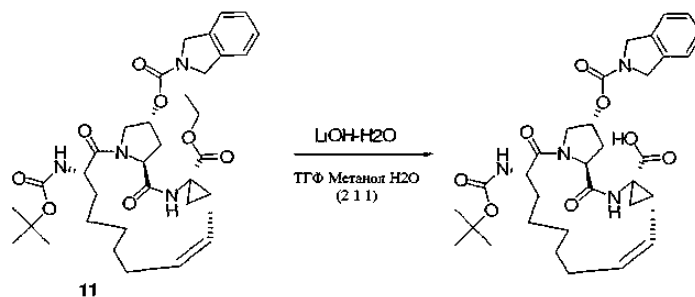
MS m/e 494.0 ($\text{M}^+ + 1$).

Стадия 4. Синтез этилового эфира (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонилокси)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновой кислоты (11)



Макроциклическое промежуточное соединение 10 (110 мг, 0.22 ммоль) растворили в дихлорметане (ДХМ) (2.2 мл), затем за один раз добавили карбодиимид (CDI) (45 мг, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После 15 ч реакция завершилась, как показал анализ ТСХ (DCM/MeOH 9: 1). 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0.14 мл, 1.1 ммоль) добавили к реакционной смеси по каплям, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После 22 ч анализ ТСХ показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (6 мл) и промыли 1н. водной HCl (2×2 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 мл), соевым раствором (2 мл), высушили (Na_2SO_4) и сконцентрировали. Продукт очистили на силикагеле (Biotage 40S, элюент: от 2 до 4% MeOH в дихлорметане) с получением соединения 11 в виде бледно-желтого порошка (131 мг, 90%).

В. Стадия 5. Синтез (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-(1,3-дигидроизоиндол-2-карбонилокси)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновой кислоты

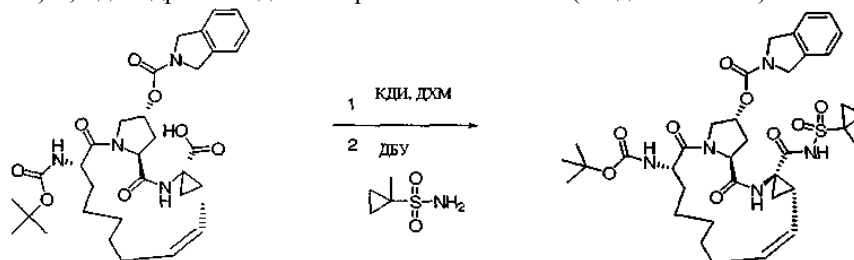


Макроциклический эфир 11 (60 мг, 0.092 ммоль) растворили в 0.9 мл смешанного растворителя (ТГФ/MeOH/H₂O 2:1:1), затем добавили LiOH·H₂O (23 мг, 6 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После 18 ч анализ ТСХ (DCM/MeOH 9:1) показал появление нового чистого пятна с меньшим Rf. Реакционную смесь сконцентрировали почти досуха и проэкстрагировали с разделением на два слоя 1н водной HCl (15 мл) и дихлорметаном ДХМ (20 мл). Водный слой еще раз проэкстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои объединили, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали с получением желаемого соединения в виде светло-коричневого порошка (50 мг, 87%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 1.21-1.44 (м, 8H), 1.32 (с, 9H), 1.54-1.62 (м, 2H), 1.78-1.88 (м, 2H), 2.04-2.13 (м, 1H), 2.16-2.23 (м, 1H), 2.24-2.36 (м, 2H), 2.66-2.74 (м, 1H), 3.87-3.90 (м, 1H), 4.15 (д, $J=11.0$ Гц, 1H), 4.37-4.43 (м, 1H), 4.61-4.77 (м, 5H), 5.18 (т, $J=10.3$ Гц, 1H), 5.24-5.31 (м, 1H), 5.40-5.45 (м, 1H), 5.58-5.66 (м, 1H), 7.11-7.30 (м, 4H).

MS m/e 611.0 ($\text{M}^+ + 1$).

С. Стадия 6. Синтез 14-трет-бутоксикарбониламино-4-(1-метилциклопропан-1-сульфонил)-аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-илового эфира (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбоновой кислоты (соединение 100)



Макроциклическую кислоту (50 мг, 0.082 ммоль) растворили в 0.8 мл дихлорэтана DriSolve®, затем добавили карбодимид (15.1 мг, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин на предварительно нагретой до 50°C песочной бане, анализ ТСХ показал полное завершение реакции. Затем к реакционной смеси добавили 1-метилциклопропан-1-сульфонамид (11.1 мг, 1.0 экв.), затем добавили 7,11-дизабизикло[5.4.0]ундек-11-ен (13.7 мг, 1.1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, и анализ ТСХ показал полное завершение реакции. Смесь загрузили в колонку с силикагелем Biotage 12S, и очистили флэш-хроматографией (элюент=40% EtOAc в гексане с 1% муравьиной кислотой) с получением желаемого конечного продукта в виде белого твердого осадка (35 мг, 58%).

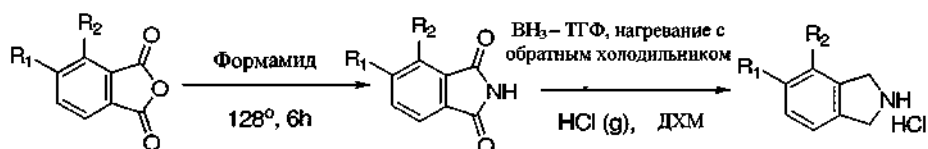
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ацетон) δ 10.54 (уш. с, 1H), 8.40 (уш. с, 1H), 7.23-7.35 (м, 4H), 6.16 (д, 1H), 5.69 (к, 1H) 5.45 (уш. с, 1H) 5.00 (т, 1H), 4.61-4.72 (м, 5H), 4.46-4.51 (м, 1H), 4.15-4.18 (м, 1H), 3.85-3.89 (м, 1H), 2.60-2.65 (м, 1H), 2.35-2.52 (м, 3H), 1.87-1.91 (м, 2H), 1.72-1.75 (м, 1H), 1.61-1.65 (м, 1H), 1.19-1.58 (м, 21H), 0.82-0.90 (м, 2H).

MS m/z 727.3 (M⁺, APCI-).

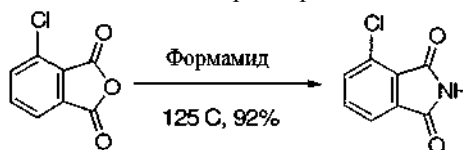
1-метилциклопропан-1-сульфонамид, используемый в вышеописанном синтезе, получили способом, аналогичным описанному в заявке на патент США № 2004/0048802 A1. Другие описанные 1-замещенные циклопропан-1-сульфонамиды также получали подобным образом.

Используемые замещенные изоиндолины или доставляли из коммерческих источников, или получали способом, описанным в заявке на патент (WO 2005/037214 A2), за исключением того, что продукты выделяли в виде солей гидрохлорида. Общая схема синтеза изоиндолинов в этом разделе показана на схеме 2, представленной ниже.

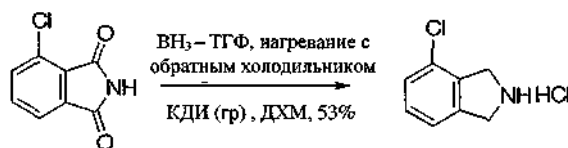
Схема 2



Синтез 4-Хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндолин гидрохлорида.



3-Хлорфталевый ангидрид (5.00 г, 27.39 ммоль) перемешивали в формамиде (55 мл) и нагревали при 128°C в течение 6 ч. После завершения реакции нагревание прекратили, смесь охладили до комнатной температуры и обработали водой (180 мл), и затем полученную смесь перемешивали всю ночь. Осадок, который образовался, отфильтровывали, промывали водой, высушивали над вакуумом в течение ночи с получением продукта в виде кремового осадка (4.59 г, 92%).

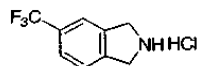


4-Хлоризоиндолин-1,3-дион (4.59 г, 25.28 ммоль) обработали комплексом ВН₃-ТГФ (101 мл, 101 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Раствор охладили до комнатной температуры, затем до 0°C на ледяной бане. По каплям добавили MeOH (70 мл). Ледяную баню убрали, и смесь нагрели до комнатной температуры. По каплям добавили бн. HCl (110 мл) при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охладили

до комнатной температуры, сконцентрировали до половины объема и промыли ДХМ (2×). Водный слой охладили на ледяной бане и довели до pH 11 гранулами NaOH. Аминный продукт проэкстрагировали EtOAc (3×), объединенные экстракты высушили над MgSO₄ и сконцентрировали с получением желто-коричневого масляного продукта. Масло повторно суспендировали в смеси дихлорметана-гексана (2:1) и охлажденный раствор барботировали газом HCl в течение 15 мин. Et₂O добавили для улучшения осаждения соли. Осажденную соль собрали фильтрованием и промыли Et₂O и высушили до светло-красного кристаллического порошка (2.54 г, 53%).

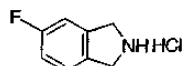
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆) δ 10.02 (уш. с, 2H), 7.46-7.37 (м, 3H), 4.59 (с, 2H), 4.53 (с, 2H).

5-Трифторметил-2,3-Дигидро-1H-изоиндолин гидрохлорид.



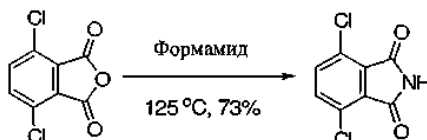
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆) δ 10.22 (уш. с, 2H), 7.82 (с, 1H), 7.74 (д, J=8 Гц, 1H), 7.64 (д, J=8 Гц, 1H), 4.57 (с, 4H).

5-Фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндолин гидрохлорид.

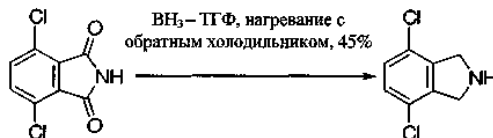


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆) δ 10.12 (уш. с, 2H), 7.44 (дд, J=4.8, 9 Гц, 1H), 7.28 (дд, J=2,9 Гц, 1H) 7.17-7.23 (м, 1H), 5.76 (с, 4H).

4,7-Дихлор-2,3-дигидро-1H-изоиндолин.



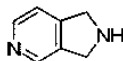
4,7-Дихлорфталевый ангидрид (Synth. Commun. 1990, 20, 2139) (1.51 г, 6.95 ммоль) в формамиде (12 мл) нагревали при 128°C в течение 6 ч. По завершению реакции нагревание прекратили и смесь охладили до комнатной температуры и обработали водой (20 мл), полученную смесь перемешивали всю ночь. Осадок, который образовался, собрали фильтрацией, промывали холодной водой и высушили под вакуумом всю ночь с получением продукта твердого вещества кремового цвета (1.10 г, 73%).



4,7-Дихлоризоиндолин-1,3-дион (1.10 г, 5.09 ммоль) обработали комплексом BH₃-ТГФ (20 мл), смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Раствор охладили до комнатной температуры, затем до 0°C на ледяной бане и по каплям добавили MeOH (70 мл). После полного добавления MeOH ледяную баню убрали и смесь нагревали до комнатной температуры. По каплям добавили 6N. HCl (25 мл) при комнатной температуре и затем реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную массу сконцентрировали до половины объема и промыли дихлорметаном. Водный слой охладили на ледяной бане и довели до pH 11 гранулами NaOH. Аминный продукт проэкстрагировали EtOAc (3×), объединенные экстракты высушили над MgSO₄ и сконцентрировали. Продукт выделили в виде розового осадка (432 мг, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.12 (с, 2H), 4.32 (с, 4H), 2.01 (уш. с, 1H).

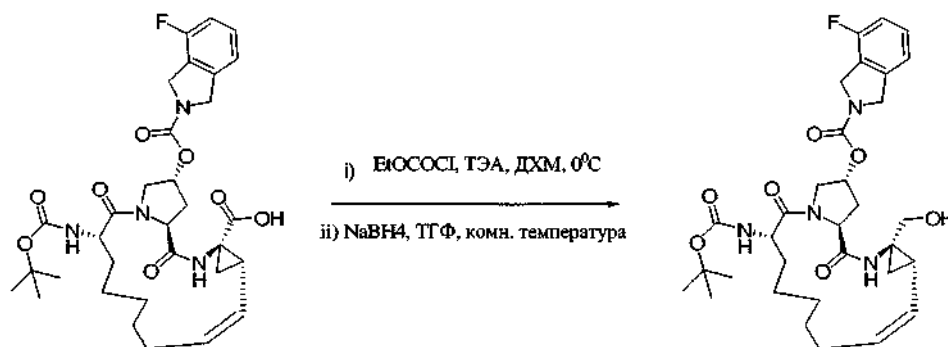
2,3-Дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин.



Получали способом, аналогичным тому, как описано в патенте США № 5371090.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.53 (с, 1H), 8.44 (д, J=5.6 Гц, 1H), 7.21 (д, J=5 Гц, 1H) 4.28 (с, 2H), 4.24 (с, 2H), 2.11 (уш. с, 1H).

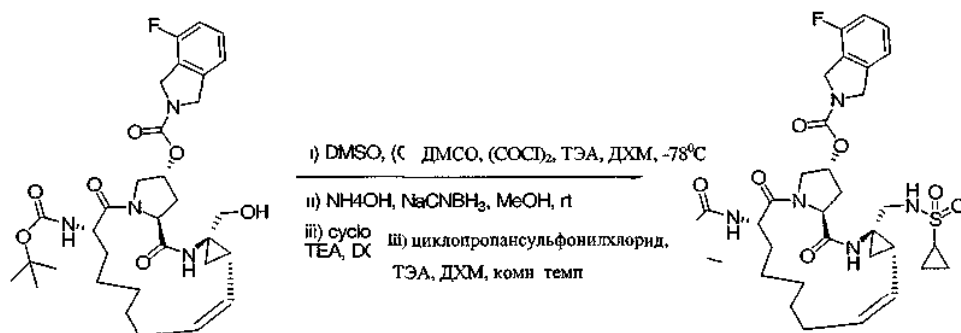
Для некоторых ингибиторов NS3, показанных в этом разделе, для получения конечных продуктов использовали дополнительные химические превращения. Получение двух таких продуктов описано для соединений 153 и 154 ниже.



Соединение 153

К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонил-окси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа[e]пирроло[1,2- α][1,4]дизаациклопентадецин-14a-карбоновой кислоте (0.10 г, 0.16 ммоль) и триэтаноламину в ТГФ (5 мл) добавляли этилкарбонхлоридат (0.016 мл, 0.17 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавили боргидрид натрия (0.012 г, 0.32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавили воду (5 мл) и этилацетат (10 мл). Органический слой отделили, промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили колоночной хроматографией (этилацетат) с получением продукта (0.060 г, 61.4%) в виде белого осадка.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 8.47 (уш. с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 2H), 7.03 (м, 1H), 5.47 (м, 1H), 5.28 (уш. с, 1H), 4.98 (м, 1H), 4.67 (уш.с, 4H), 4.56 (м, 1H), 4.46 (м, 1H), 4.26 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.66 (м, 2H), 3.16 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.21 (м, 2H), 1.80 (м, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.30 (м, 8H), 1.11-1.20 (м, 9H), 0.85 (м, 1H), 0.77 (м, 1H).



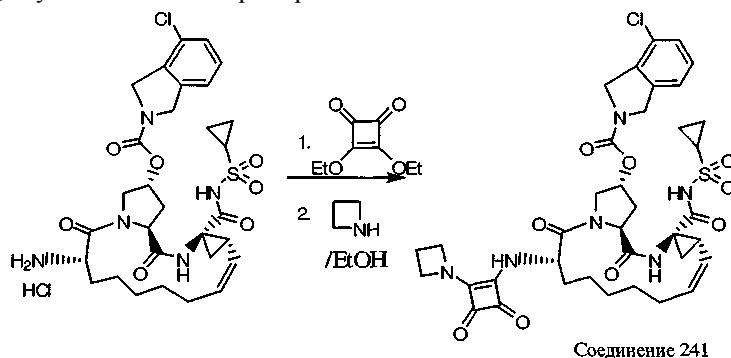
Соединение 154

К раствору оксалилхлорида (0.045 мл, 0.089 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C добавили раствор ДМСО (0.015 г, 0.020 ммоль) в дихлорметане (2 мл) по каплям за 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и добавили раствор (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(гидроксиметил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа[e]пирроло[1,2[1,4]дизаациклопентадецин-2-ил-4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (0.050 г, 0.081 ммоль) в дихлорметане (2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 40 мин добавили триэтаноламин (0.051 мл, 0.37 ммоль). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, добавили воду (5 мл). Органический слой отделили, промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок растворили в MeOH (5 мл), добавили гидроксид аммония (0.085 г, 2.45 ммоль) и уксусную кислоту (0.014 мл, 0.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 мин. Добавили NaCNBH₃ (0.015 г, 0.245 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Удалили MeOH. Добавили дихлорметан ДХМ (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Органический слой отделили, промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок растворили в дихлорметане (5 мл). Добавили триэтаноламин (0.017 мл, 0.122 ммоль), а затем циклопропансульфонилхлорид (0.015 г, 0.098 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удалили, осадок очистили колоночной хроматографией (этилацетат) с получением продукта (0.017 г, 28.2%) в виде белого твердого осадка.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 8.52 (м 1H), 7.35 (м, 1H), 7.02-7.20 (м, 4H), 5.56 (м, 1H), 4.99 (м, 1H), 4.97 (м, 1H), 4.67 (м, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.46 (м, 1H), 4.24 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.46 (м, 1H), 2.74 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.22 (м, 2H), 1.84 (м, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.08-1.36 (м, 20H), 0.89 (м, 2H), 0.81 (м, 2H).

Большинство NS3 ингибиторов, показанные в табл.1 ниже, получали способами, аналогичными способу получения соединения 100 и его предшественника кислоты, заменяя изоиндолин и циклопропансульфонамид соответствующим вторичным амидом и промежуточным сульфонамидом во время присоединения карбамата и стадий присоединения ацилсульфонамида. Р4-незащищенные аминсоединения (например, соединения 106 и 107; синтез описан в WO 2005037214) получали удалением Boc-защитной группы в 4 М растворе HCl в диоксане. Синтез для соединений с другими Р4-карбаматными и амидными группами (например, соединение 116) может быть осуществлен способом, аналогичным описанному в опубликованных заявках (Номер международной заявки: PCT/US2004/033970).

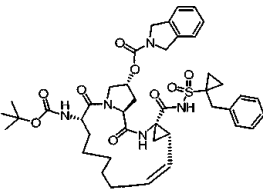
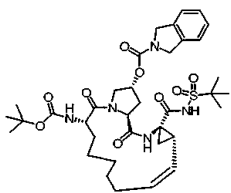
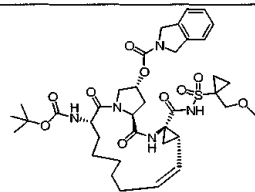
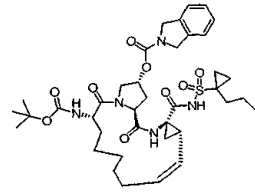
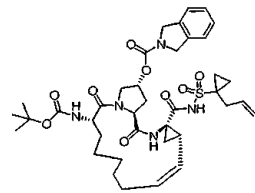
Для производных с каким-либо циклобутановым заместителем общий способ синтеза, показанный для соединения 241, служит в качестве примера.

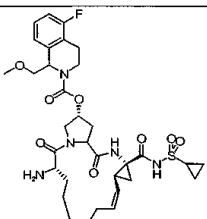
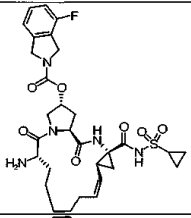
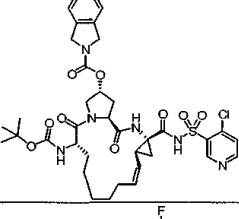
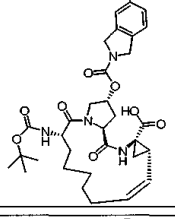
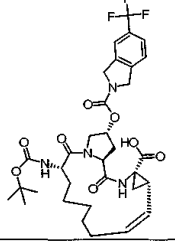
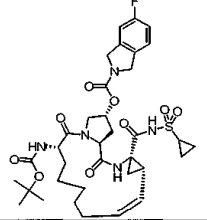
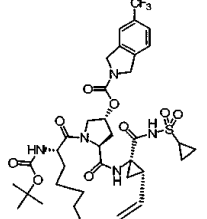
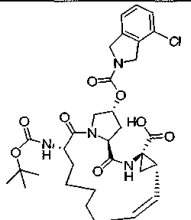


(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-(азетидин-1-ил)-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексагидроциклопропа[e]пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-2-ил 4-хлоризоиндолин-2-карбоксилат (соединение 241).

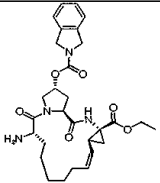
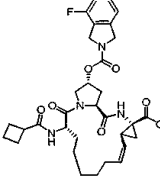
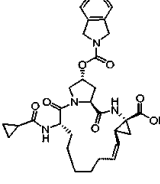
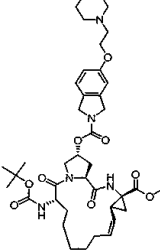
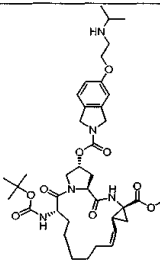
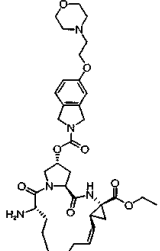
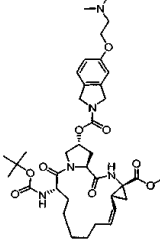
Смесь соединения 1J (50 мг, 0.07303 ммоль) и триэаноламина (д. 0.726) (0.03054 мл, 0.2191 ммоль) и 3,4-диэтоксиклобут-3-ен-1,2-диона (0.01283 мл, 0.08764 ммоль) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавили азетидин (0.0414 мл, 0.580 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Раствор сконцентрировали и очистили обращенно-фазной хроматографией (Biotage Horizon, Flash 12+ колонка, используя линейный градиент 15-85% ацетонитрил/H₂O) с получением соединения 241 (20 мг, 0.0255 ммоль, выход 35%) в виде белого осадка.

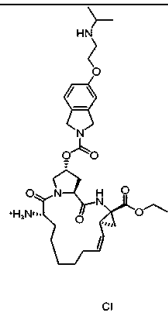
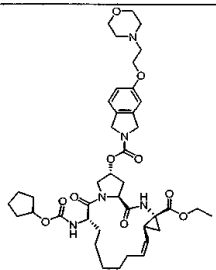
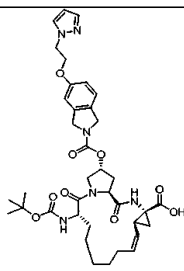
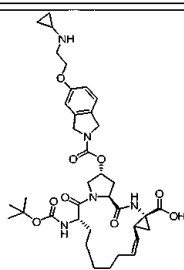
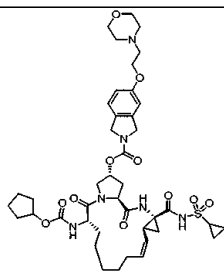
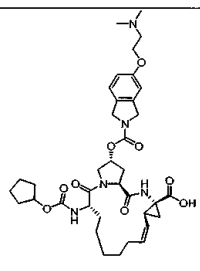
Таблица 1

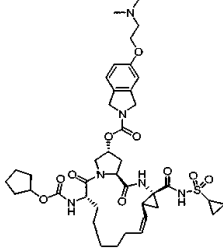
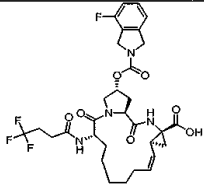
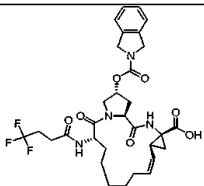
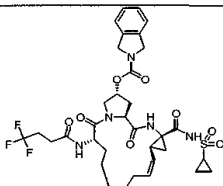
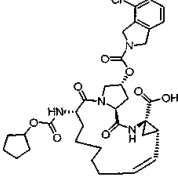
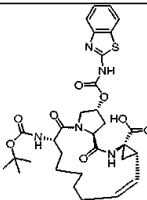
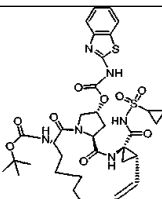
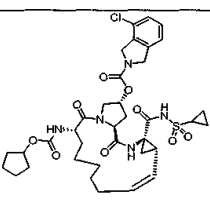
Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР / Хроматомасс-спектр
101		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 10.56 (уш. с, 1 H), 8.33 (уш. с, 1 H), 7.20-7.35 (м, 9 H), 6.11 (д, 1 H), 5.78 (к, 1 H), 5.44 (уш. с, 1 H), 5.16 (т, 1 H), 4.60-4.72 (м, 5 H), 4.47-4.50 (м, 1 H), 4.13-4.16 (м, 1 H), 3.84-3.88 (м, 1 H), 3.26-3.39 (м, 2 H), 2.66-2.70 (м, 1 H), 2.37-2.58 (м, 3 H), 1.85-1.91 (м, 2 H), 1.76-1.79 (м, 1 H), 1.21-1.64 (м, 19 H), 0.61-0.65 (м, 2 H). MS m/z 802.4 (M-1 APCI-).
102		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -Ацетон) δ 8.33 (уш. с, 1 H), 7.23-7.35 (м, 4 H), 6.09 (д, 1 H), 5.70 (к, 1 H), 5.44 (уш. с, 1 H), 5.01 (т, 1 H), 4.59-4.72 (м, 5 H), 4.47-4.50 (м, 1 H), 4.13-4.17 (м, 1 H), 3.85-3.88 (м, 1 H), 2.60-2.69 (м, 1 H), 2.46-2.50 (м, 2 H), 2.36-2.40 (м, 1 H), 1.86-1.89 (м, 2 H), 1.70-1.73 (м, 1 H), 1.21-1.58 (м, 26 H). MS m/z 728.4 (M-1 APCI-).
103		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 8.17 (уш.с, 1 H), 7.24-7.36 (м, 4 H), 6.07 (д, 1 H), 5.60-5.66 (м, 1 H), 5.39-5.45 (м, 1 H), 5.07 (т, 1 H), 4.60-4.72 (м, 5 H), 4.42 (м, 1 H), 4.20-4.26 (м, 1 H), 3.89-3.93 (м, 1 H), 3.76-3.80 (м, 1 H), 3.62-3.67 (м, 1 H), 3.33 (с, 3 H), 2.39-2.52 (м, 4 H), 1.85-1.96 (м, 2 H), 1.69-1.72 (м, 1 H), 0.86-1.63 (м, 21 H). MS m/z 756.3 (M-1, APCI-)
104		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -Ацетон) δ 10.56 (уш. с, 1 H), 8.36 (уш. с, 1 H), 7.23-7.36 (м, 4 H), 6.12 (д, 1 H), 5.68 (к, 1 H), 5.46 (уш. с, 1 H), 4.98 (т, 1 H), 4.60-4.72 (м, 5 H), 4.49 (д, 1 H), 4.15-4.19 (м, 1 H), 3.86-3.89 (м, 1 H), 2.58-2.63 (м, 1 H), 2.45-2.53 (м, 2 H), 2.35-2.42 (м, 1 H), 1.86-1.97 (м, 3 H), 1.18-1.74 (м, 23 H), 0.86-0.96 (м, 5 H). MS m/z 754.6 (M-1, APCI-)
105		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -Ацетон) δ 10.53 (уш. с, 1 H), 8.36 (уш. с, 1 H), 7.23-7.36 (м, 4 H), 6.12 (д, 1 H), 5.67-5.82 (м, 2 H), 5.45 (уш. с, 1 H), 5.08-5.14 (м, 2 H), 5.01 (т, 1 H), 4.60-4.72 (м, 5 H), 4.49 (д, 1 H), 4.14-4.18 (м, 1 H), 3.85-3.88 (м, 1 H), 2.72-2.77 (м, 1 H), 2.40-2.69 (м, 5 H), 1.86-1.91 (м, 2 H), 1.72-1.75 (м, 1 H), 1.18-1.62 (м, 19 H), 0.86-0.95 (м, 2 H). MS m/z 752.3 (M-1, APCI-)

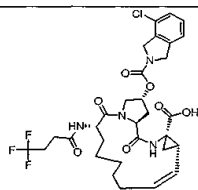
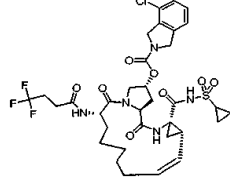
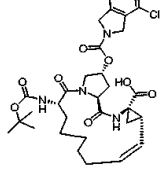
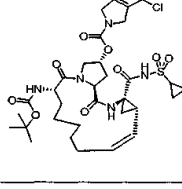
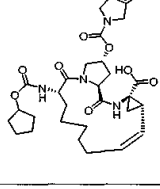
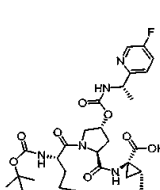
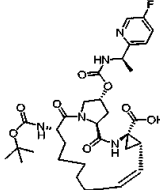
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хромато-масс-спектр
106		690.1 (M+, APCI+)
107		632.1 (M+, APCI+)
108		784.3 (M-1, APCI-)
109		629 (M + 1, APCI)
110		579 (M-Boc + 1, APCI)
111		632 (M-Boc + 1, APCI)
112		682 (M-Boc + 1, APCI)
113		545 (M - Boc, APCI)

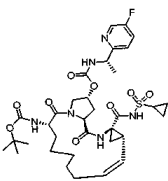
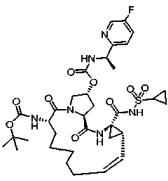
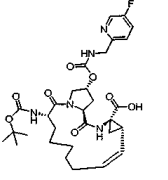
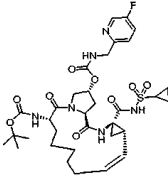
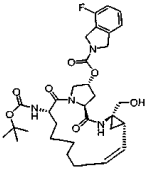
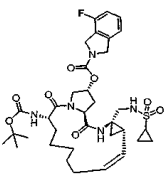
Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР / Хроматомасс-спектр
114		651 (M - Boc, APCI)
115		648 (M - Boc, APCI)
116		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.21 (уш. с, 1 H), 8.64 (уш. с, 1 H), 7.40-7.03 (м, 4 H), 5.57-5.54 (м, 1 H), 5.32-5.20 (м, 1 H), 4.72-4.57 (м, 2 H), 4.48-4.36 (м, 1 H), 4.37-4.21 (м, 1 H), 4.14-4.06 (м, 1 H), 3.69-3.60 (м, 1 H), 3.21-3.03 (м, 3 H), 2.29-2.04 (м, 2 H), 1.81-1.40 (м, 9 H), 1.39-1.19 (м, 4 H), 1.17-0.99 (м, 2 H). MS m/z 639.3 (M-1, APCI).
117		Н ЯМР (d6-Ацетон) 8.3 (с, 1H), 7.95 (д, 2H), 7.68 (т, 1H), 7.58 (т, 2H), 7.16 (уш. с, 4H), 6.28 (д, 1H), 5.62 (с, 1H), 5.45 (уш. с, 1H), 5.25 (к, 1H), 4.83 (д, 1H), 4.57 (м, 4H), 4.41 (д, 1H), 4.21 (д, 1H), 3.90 (м, 1H), 2.84 (уш. с, 3H), 2.44 (м, 2H), 2.34 (м, 1H), 1.82 (м, 2H), 1.53 (м, 12H), 1.29 (м, 3H), 0.88 (м, 2H). ЖХМС(APCI+): 776 (M+H)+
118		Н ЯМР (d6-Ацетон): 8.28 (с, 1H), 7.16 (уш. с, 4H), 6.31 (д, 1H), 5.66 (м, 1H), 5.43 (уш. с, 1H), 5.03 (т, 1H), 4.82 (д, 1H), 4.59 (м, 4H), 4.42 (д, 1H), 4.20 (д, 1H), 3.87 (д, 1H), 3.62 (м, 1H), 2.84 (уш. с, 3H), 2.61 (м, 1H), 2.41 (м, 2H), 1.87 (м, 2H), 1.56 (м, 12H), 1.33 (м, 9H), 0.77 (м, 2H). ЖХМС(APCI+): 742 (M+H)+
119		Н ЯМР (d6-Ацетон) 8.16 (с, 1H), 7.16 (уш. с, 4H), 6.26 (д, 1H), 5.62 (м, 1H), 5.42 (уш. с, 1H), 5.11 (т, 1H), 4.84 (д, 1H), 4.60 (м, 4H), 4.35 (д, 1H), 4.26 (м, 1H), 3.92 (д, 1H), 3.08 (с, 3H), 2.81 (уш.с, 3H), 2.56 (уш. с, 1H), 2.40 (м, 2H), 1.88 (м, 2H), 1.53 (м, 12H), 1.30 (м, 3H), 0.77 (м, 2H). ЖХМС (APCI+): 714 (M+H)+
120		Н ЯМР (d6-Ацетон) 10.87 (с, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.70 (д, 2H), 7.16 (уш. с, 4H), 7.08 (д, 2H), 6.25 (д, 1H), 5.62 (с, 1H), 5.49 (уш. с, 1H), 5.29 (к, 1H), 4.81 (д, 1H), 4.56 (м, 4H), 4.41 (д, 1H), 4.20 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.88 (м, 1H), 2.84 (уш. с, 3H), 2.40 (м, 3H), 1.85 (м, 2H), 1.55 (м, 12H), 1.29 (м, 3H), 0.88 (м, 2H). ЖХМС(APCI+): 806

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр (M+H)+
121		539.2 (M+, APCI+)
122		609.4 (M-1, APCI-)
123		577.4 (M-1, APCI-)
124		768.2 (M+1, APCI+)
125		740.2 (M+1, APCI+)
126		668.2 (M+1, APCI+)
127		726.2 (M+1, APCI+)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
128	 <p>Cl</p>	640.2 (M+1, APCI+)
129		780.3 (M+1, APCI+)
130		719.2 (M-1, APCI-)
131		708.2, (M-1, APCI-)
132		853.4 (M-1, APCI-)
133		708.2 (M-1, APCI-)

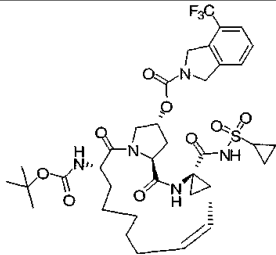
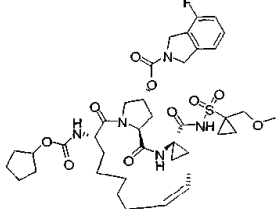
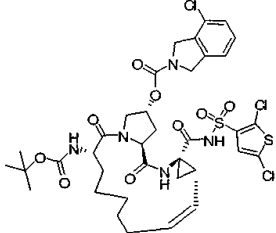
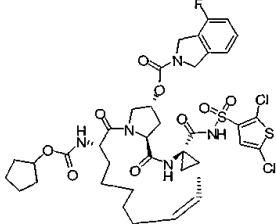
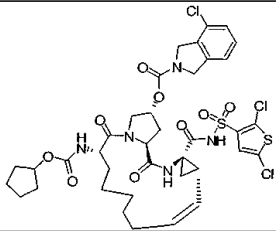
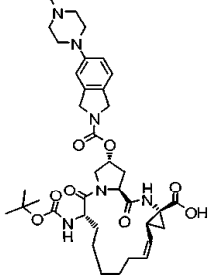
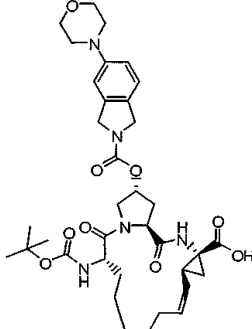
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
134		811.3 (M-1, APCI-)
135		651.2 (M-1, APCI-)
136		633.2 (M-1, APCI-)
137		737.1 (M-1, APCI-)
138		(APCI+): 657 (M)
139		ЖХМС (APCI+): 642 (M+1)
140		ЖХМС (APCI+): 745 (M+1)
141		ЖХМС (APCI+): 760 (M)

Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР / Хроматомасс-спектр
142		ЖХМС (APCI+): 669 (M)
143		ЖХМС (APCI+): 772 (M)
144		ЖХМС (APCI+): 679 (M)
145		ЖХМС (APCI+): 682 (M)
146		ЖХМС (APCI+): 624 (M+1)
147		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 12.45 (уш.с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.48 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.84 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.64 (м, 1H), 7.43 (м, 1H), 6.84 (д, J=6.8 Гц, 1H), 5.49 (м, 1H), 5.29 (м, 2H), 4.72 (м, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.13 (м, 2H), 3.81 (м, 1H), 2.38 (м, 1H), 2.12 (м, 3H), 1.99 (м, 1H), 1.65 (м, 1H), 1.13-1.46 (м, 21 H). ЖХМС (APCI+): 632.1 (H+)
148		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 12.24 (уш.с, 1H), 8.59 (с, 1H), 8.48 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.79 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.69 (м, 1H), 7.42 (м, 1H), 6.90 (д, J=7.2 Гц, 1H), 5.49 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 5.19 (уш.с, 1H), 4.71 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 4.12 (м, 1H), 4.01 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.13 (м, 3H), 1.83 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 1.16-1.48 (м, 21 H). ЖХМС (APCI+): 632.1 (H+)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
149		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 11.05 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.48 (с, 1H), 7.80 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.64 (м, 1H), 7.44 (м, 1H), 7.04 (д, J=6.8 Гц, 1H), 5.60 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 5.07 (м, 1H), 4.73 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 4.08 (м, 1H), 3.93 (м, 1H), 3.81 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.27 (м, 3H), 1.73 (м, 2H), 1.59 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 0.83-1.36 (м, 24 H). ЖХМС (APCI+): 735.1 (H+)
150		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 11.05 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 7.75 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.69 (м, 1H), 7.42 (м, 1H), 7.08 (д, J=7.2 Гц, 1H), 5.60 (м, 1H), 5.20 (м, 1H), 5.06 (м, 1H), 4.72 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 4.11 (м, 2H), 3.79 (м, 1H), 2.89 (м, 1H), 2.29 (м, 3H), 1.74 (м, 2H), 1.60 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 0.84-1.37 (м, 24 H). ЖХМС (APCI+): 735.1 (H+)
151		ЖХМС (APCI+): 618.1 (H+)
152		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 11.05 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.48 (с, 1H), 7.83 (м, 1H), 7.67 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.08 (м, 1H), 5.59 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 5.06 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 4.26 (м, 2H), 4.10 (м, 2H), 3.83 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.33 (с, 2H), 2.28 (м, 1H), 1.76 (м, 2H), 1.59 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 0.85-1.34 (м, 21 H). ЖХМС (APCI+): 737.9 (H+)
153		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.47 (уш.с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 2H), 7.03 (м, 1H), 5.47 (м, 1H), 5.28 (уш. с, 1H), 4.98 (м, 1H), 4.67 (уш. с, 4H), 4.56 (м, 1H), 4.46 (м, 1H), 4.26 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.66 (м, 2H), 3.16 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.21 (м, 2H), 1.80 (м, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.30 (м, 8H), 1.11-1.20 (м, 9H), 0.85 (м, 1H), 0.77 (м, 1H). ЖХМС (APCI+): 615.1 (H+)
154		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.52 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.02-7.20 (м, 4H), 5.56 (м, 1H), 4.99 (м, 1H), 4.97 (м, 1H), 4.67 (м, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.46 (м, 1H), 4.24 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.46 (м, 1H), 2.74 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.22 (м, 2H), 1.84 (м, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.08-1.36 (м, 20 H), 0.89 (м, 2H), 0.81 (м, 2H). ЖХМС

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
		(APCI+): 718.1 (H+)
155		ЖХМС (APCI+): 727 (M+1)
156		MS m/z 682 (APCI+, M+)
157		MS m/z 682 (APCI+, M-Boc+1).
158		MS m/z 799 (APCI+, M+1)
159		MS m/z 682 (APCI+, M+)
160		MS m/z 692 (APCI+, M-Boc)
161		MS m/z 738 (APCI+, M-Boc)
162		MS m/z 742 (APCI+, M-Boc).

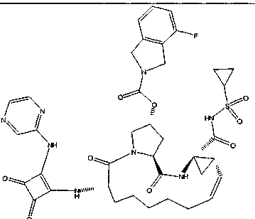
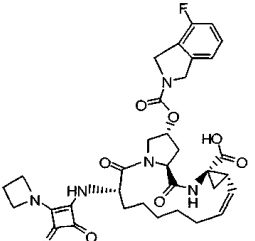
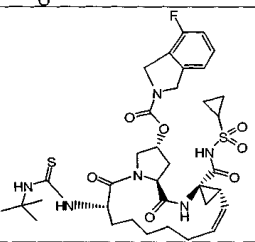
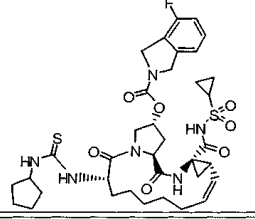
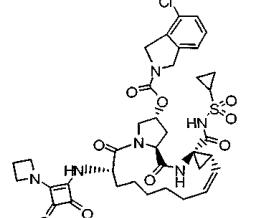
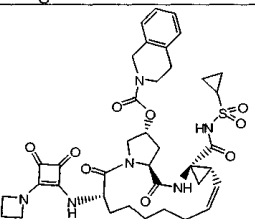
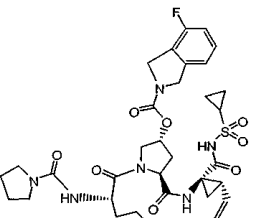
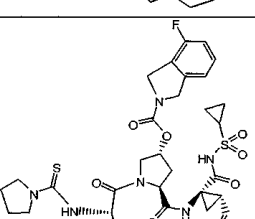
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
163		MS m/z 738 (APCI+, M+)
164		MS m/z 724 (APCI+, M-Boc)
165		MS m/z 792 (APCI+, M+)
166		MS m/z 690 (APCI+, M-Boc)
167		MS m/z 692 (APCI+, M+)
168		MS m/z 724 (APCI+, M+)
169		MS m/z 690 (APCI+, M+)

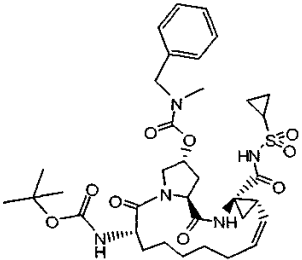
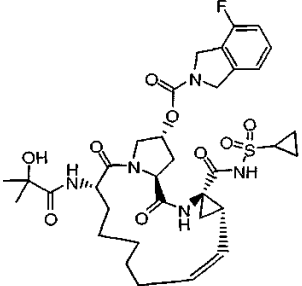
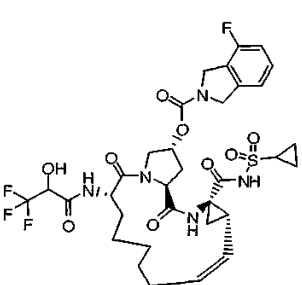
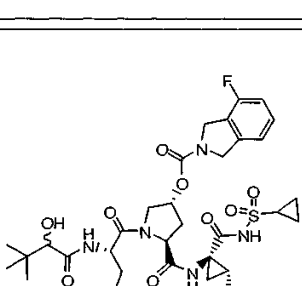
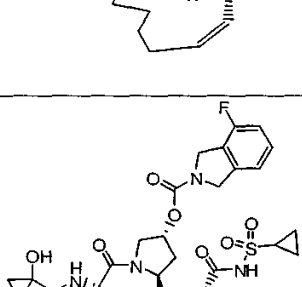
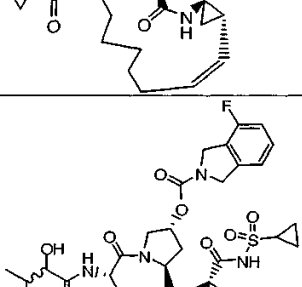
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
170		MS m/z 682 (APCI+, M-Boc+1)
171		MS m/z 788 (APCI+, M+1)
172		MS m/z 760 (APCI+, M-Boc+1)
173		MS m/z 854 (APCI+, M+)
174		MS m/z 870 (APCI-, M-1)
175		MS m/z 707.5 (APCI-, M-1)
176		MS m/z 694.3 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
177		MS m/z 642.3 (APCI-, M-1)
178		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0.92-1.82 (м, 24 H), 2.18-2.40 (м, 3 H), 2.86-2.94 (м, 1 H), 3.64-3.75 (м, 1 H), 3.78-3.88 (м, 1 H), 3.97-4.10 (м, 1 H), 4.32-4.50 (м, 2 H), 4.56-4.76 (м, 4 H), 5.06 (т, 1 H), 5.31 (уш. с, 1 H), 5.61 (к, 1 H), 5.70-5.75 (м, 1 H), 5.91 (д, 1 H), 7.07-7.22 (м, 2H), 7.31-7.38 (м, 1 H), 8.92 (д, 1 H), 11.12 (с, 1 H). MS m/z 741.3 (APCI-, M-1)
179		MS m/z 645.3 (APCI-, M-1)
180		MS m/z 757.4 (APCI-, M-1)
181		MS m/z 633.3 (APCI-, M-1)
182		MS m/z 636.4 (APCI-, M-1)
183		MS m/z 819.1 (APCI+, M+1)

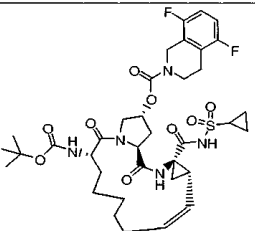
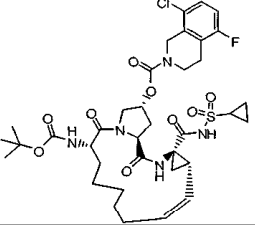
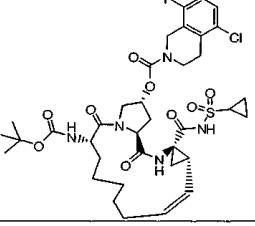
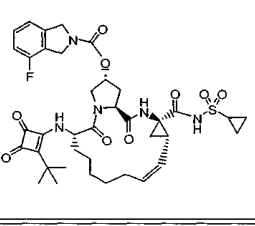
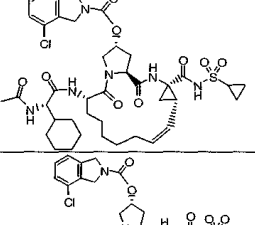
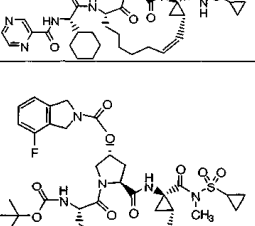
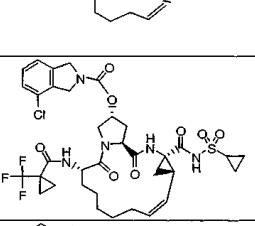
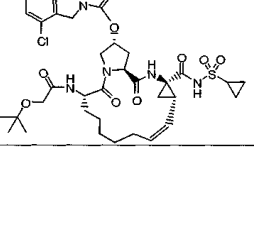
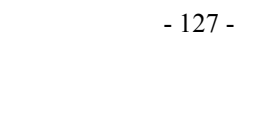
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
184		MS m/z 767.5 (APCI-, M-1)
185		MS m/z 753.2 (APCI-, M-1)
186		MS m/z 766.4 (APCI-, M-1)
187		MS m/z 793.4 (APCI-, M-1)
188		MS m/z 804.3 (APCI-, M-1)
189		MS m/z 781.3 (APCI-, M-1)
190		MS m/z 780.3 (APCI-, M-1)
191		MS m/z 804.3 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
192		MS m/z 843.3 (APCI+, M+1)
193		¹ H ЯМР (400 MHz, d ⁶ -ацетон): 0.87-0.88 (м, 4 H), 1.10-1.59 (м, 10 H), 1.75 (м, 2 H), 2.03-2.1 (м, 2 H), 2.40-2.53 (м, 3 H), 2.58-2.72 (м, 1 H), 2.87 (уш.с, 1 H), 3.48 (уш.с, 1 H), 4.42-4.49 (м, 4 H), 4.64-4.85 (м, 4 H), 4.78-4.92 (м, 2 H), 5.11-5.20 (м, 2 H), 5.47 (д, 2 H), 7.00-7.06 (м, 1 H), 7.16-7.22 (м, 1 H), 7.32-7.38 (м, 1 H). MS m/z 765.3 (APCI-, M-1)
194		MS m/z 795.3 (APCI-, M-1)
195		MS m/z 795.3 (APCI-, M-1)
196		MS m/z 807.3 (APCI-, M-1)
197		MS m/z 779.2 (APCI-, M-1)
198		MS m/z 793.2 (APCI-, M-1)
199		MS m/z 805.4 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
237		MS m/z 827.3 (APCI-, M-1)
238		MS m/z 662.3 (APCI-, M-1)
239		MS m/z 745.3 (APCI-, M-1)
240		MS m/z 757.3 (APCI-, M-1)
241		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон): 0.87-0.88 (м, 4 H), 1.18-1.52 (м 10 H), 1.73-1.75 (м, 2 H), 2.04-2.09 (м, 2 H), 2.44-2.54 (м, 3 H), 2.62-2.69 (м, 1 H), 2.86-2.93 (м, 1 H), 4.02 (уш. с, 1 H), 4.40-4.49 (м, 4 H), 4.57-4.67 (м, 4 H), 4.71-4.92 (м, 2 H), 5.10 (м, 2 H), 5.46-5.50 (д, 2 H), 7.31-7.36 (м, 3 H). MS m/z 782.2 (APCI-, M-1)
242		MS m/z 761.3 (APCI-, M-1)
243		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон): 0.80-0.96 (м, 3 H), 1.10-1.18 (м, 3 H), 1.29-1.51 (м, 6 H), 1.72 (м, 5 H), 1.80-1.89 (м, 4 H), 2.21-2.41 (м, 2 H), 3.06-3.12 (м, 4 H), 4.03 (уш. с, 1 H), 3.48 (уш. с, 1 H), 4.15 (м, 1 H), 4.40-4.48 (м, 2 H), 4.57-4.81 (м, 6 H), 5.22-5.48 (м, 2 H), 7.01-7.05 (т, 1 H), 7.12-7.19 (м, 1 H), 7.32-7.37 (м, 1 H). MS m/z 727.4 (APCI-, M-1)
244		MS m/z 743.3 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
245		MS m/z 714.4 (APCI-, M-1)
246		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ацетон) δ 0.97-1.62 (м, 19 H), 1.73-1.77 (м, 1 H), 1.87-1.98 (м, 2 H), 2.34-2.50 (м, 3 H), 2.56-2.68 (м, 1 H), 2.90-2.96 (м, 1 H), 3.85-3.91 (м, 1 H), 4.30-4.38 (м, 1 H), 4.46-4.54 (м, 2 H), 4.61-4.79 (м, 5 H), 5.01 (т, 1 H), 5.45 (уш. с, 1 H), 5.69 (к, 1 H), 7.01-7.09 (м, 1 H), 7.28-7.38 (м, 2 H), 8.36-8.38 (м, 1 H), 10.69 (уш.с, 1 H). MS m/z 718.1 (APCI+, M+1)
247		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ацетон) δ 0.88-1.63 (м, 13 H), 1.73-1.76 (м, 1 H), 1.91-1.99 (м, 2 H), 2.36-2.64 (м, 4 H), 2.90-2.96 (м, 1 H), 3.92-3.96 (м, 1 H), 4.37-4.40 (м, 1 H), 4.55-4.77 (м, 6 H), 5.00 (т, 1 H), 5.50 (уш.с, 1 H), 5.70 (к, 1 H), 7.01-7.09 (м, 1 H), 7.33-7.38 (м, 2 H), 7.48-7.52 (м, 3 H), 7.68-7.74 (м, 1 H), 8.38-8.42 (м, 1 H). MS m/z 637.1 (исходный), 758.1 (APCI+, M+1)
248		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ацетон) δ 0.80-1.60 (м, 21 H), 1.73-1.77 (м, 1 H), 1.86-1.96 (м, 2 H), 2.35-2.52 (м, 3 H), 2.58-2.66 (м, 1H), 2.88-2.95 (м, 1 H), 3.40 (д, 1H), 3.87-3.91 (м, 1 H), 4.41-4.78 (м, 8 H), 5.00 (т, 1 H), 5.46 (уш. с, 1 H), 5.70 (к, 1 H), 7.02-7.38 (м, 3 H), 8.38-8.41 (м, 1 H). MS m/z 746.1 (APCI+, M+1). [Обратите внимание:] Два диастереомерно чистых продукта были выделены, но абсолютное хиральное направление не было определено.
249		MS m/z 716.1 (APCI+, M+1)
250		MS m/z 732.1 (APCI+, M+1).

Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР / Хроматомасс-спектр
251		MS m/z 704.2 (APCI+, M+1)
252		MS m/z 732.1 (APCI+, M+1)
253		MS m/z 748.1 (APCI+, M+1)
254		MS m/z 732.2 (APCI+, M+1)
255		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 0.96-1.04 (м, 2 H), 1.07-1.14 (м, 1 H), 1.18-1.59 (м, 18 H), 1.72-1.75 (м, 1 H), 1.82-1.98 (м, 2 H), 2.34-2.50 (м, 3 H), 2.58-2.66 (м, 1 H), 2.82-2.94 (м, 3 H), 3.64-3.74 (м, 2 H), 3.88-3.96 (м, 1 H), 4.18-4.22 (м, 1 H), 4.34-4.44 (м, 1 H), 4.54-4.66 (м, 3 H), 5.00 (т, 1 H), 5.45 (уш.с, 1 H), 5.68 (к, 1 H), 6.02-6.18 (м, 1 H), 7.16-7.29 (м, 3 H), 8.33 (уш.с, 1 H), 10.59 (уш.с, 1 H). MS m/z 760.4 (APCI-, M-1)
256		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 0.95-1.04 (м, 2 H), 1.07-1.12 (м, 1 H), 1.14-1.60 (м, 18 H), 1.72-1.75 (м, 1 H), 1.82-1.98 (м, 2 H), 2.34-2.52 (м, 3 H), 2.58-2.65 (м, 1 H), 2.82-2.95 (м, 3 H), 3.70-3.82 (м, 2 H), 3.88-3.96 (м, 1 H), 4.16-4.24 (м, 1 H), 4.32-4.48 (м, 1 H), 4.57-4.64 (м, 3 H), 5.02 (т, 1 H), 5.45 (уш.с, 1 H), 5.68 (к, 1 H), 6.02-6.18 (м, 1 H), 7.35 (д, 2 H), 8.32 (уш.с, 1 H). MS m/z 794.3 (APCI-, M-1)
257		MS m/z 744.4 (APCI-, M-1)

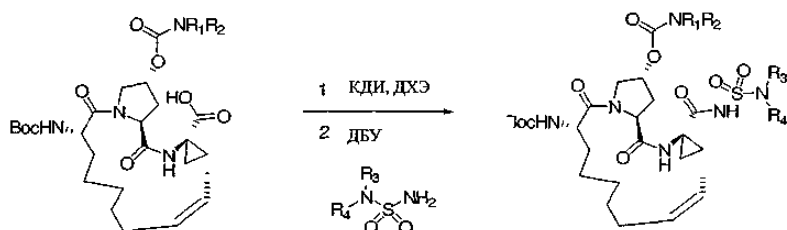
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
258		MS m/z 762.4 (APCI-, M-1)
259		MS m/z 778.4 (APCI-, M-1)
260		MS m/z 778.4 (APCI-, M-1)
261		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 0.92 (д, 2 H), 1.10 (д, 2 H), 1.26-1.55 (м, 7 H), 1.34 (с, 9 H), 1.76-2.09 (м, 4 H), 2.17-2.28 (м, 1 H), 2.31-2.45 (м, 1 H), 2.45-2.57 (м, 2 H), 2.85-2.95 (м, 1 H), 3.94 (дд, 1 H), 4.11 (дд, 1 H), 4.58-4.67 (м, 3 H), 4.76 (с, 2 H), 4.96 (т, 1 H), 5.09 (т, 1 H), 5.52 (с, 1 H), 5.71 (к, 1 H), 6.21 (дд, 1 H), 6.91-7.17 (м, 3 H), 7.27 (с, 1 H), 10.9 (д, 1 H); MS m/z 766.4 (ESI-, M-1)
262		MS m/z 827.3 (APCI-, M-1)
263		MS m/z 892.2 (APCI-, M-1)
264		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1.01-1.57 (м, 10 H), 1.33 (с, 9 H), 1.68 (с, 1 H), 1.86 (дд, 1 H), 1.88-2.03 (м, 2 H), 2.04-2.19 (м, 1 H), 2.19-2.36 (м, 2 H), 2.47 (дд, 2 H), 2.59-2.71 (м, 1 H), 3.20 (с, 3 H), 3.95 (дд, 1 H), 4.05 (д, 1 H), 4.53 (уш.с., 1 H), 4.61-4.74 (м, 3 H), 4.77 (д, 2 H), 5.12 (т, 1 H), 5.34 (д, 1 H), 5.40 (с, 1 H), 5.56 (к, 1 H), 6.90-7.32 (м, 3 H), 7.38 (с, 1 H); MS m/z 745.9 (APCI+, M+1)
265		MS m/z 782.4 (ESI-, M-1)
266		MS m/z 760.5 (ESI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР / Хроматомасс-спектр
267		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.23 (с, 1H), 9.02 (д, J=10.4 Гц, 1H), 7.32 (м, 1H), 7.06-7.17 (м, 3H), 5.51 (м, 1H), 5.27 (м, 2H), 4.46 (с, 4H), 4.43 (м, 1H), 4.21 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 3.72 (м, 1H), 2.93 (м, 1H), 2.21 (м, 4H), 1.94 (м, 1H), 1.75 (м, 1H), 1.58 (м, 1H), 1.49 (м, 1H), 0.99-1.31 (м, 18 H). MS m/z 718.0 (APCI+, M+1)
268		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -Ацетон) δ 10.82 (с, 1H), 8.38 (с, 1H), 7.39 (м, 1H), 6.99-7.06 (м, 2H), 6.00 (д, 1H), 5.42 (м, 1H), 4.66 (с, 4H), 4.64 (м, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.24 (м, 1H), 3.85 (м, 1H), 2.98 (м, 1H), 2.50 (м, 1H), 2.28 (м, 1H), 1.84 (м, 2H), 1.02-1.62 (м, 27 H). MS m/z 734.1 (APCI+, M+1)
269		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 10.85 (с, 1H), 7.21 (м, 1H), 6.86-6.99 (м, 2H), 6.64 (м, 1H), 5.36 (уш.с, 1H), 4.96 (м, 1H), 4.64 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 4.47 (м, 1H), 4.36 (м, 1H), 4.11 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 2.85 (м, 1H), 2.36 (м, 2H), 0.90-1.79 (м, 27 H). MS m/z 720.1 (APCI+, M+1)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел II.

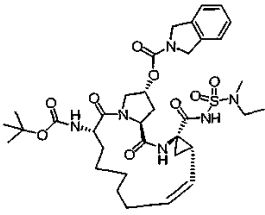
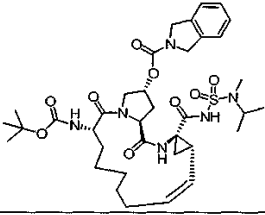
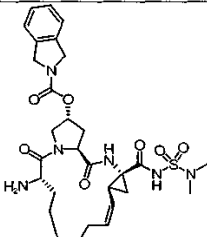
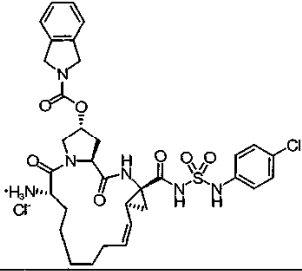
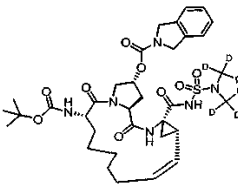
Общая схема синтеза NS3 ингибиторов в данном разделе показана на схеме 3 ниже.

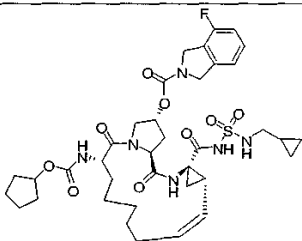
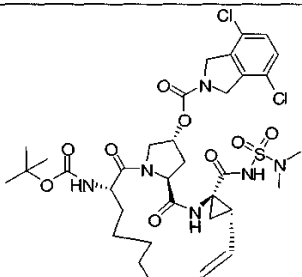
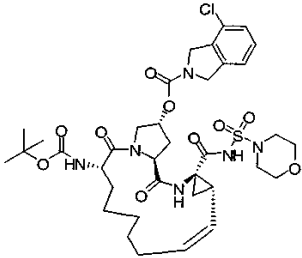
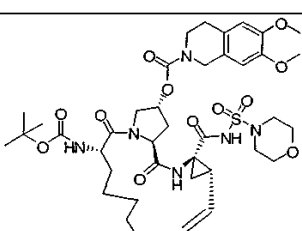
Схема 3

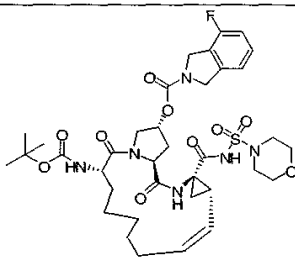
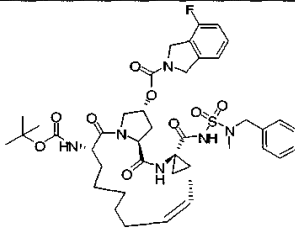
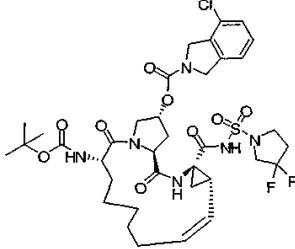
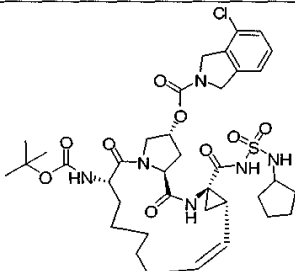


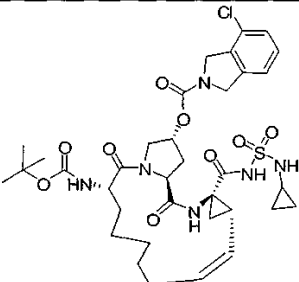
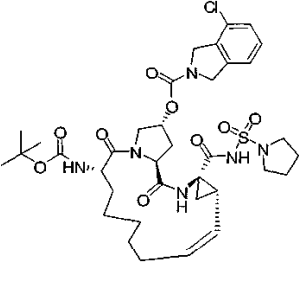
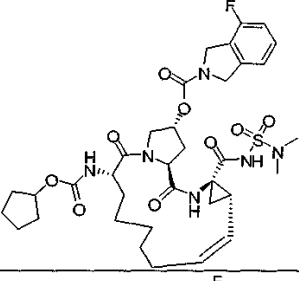
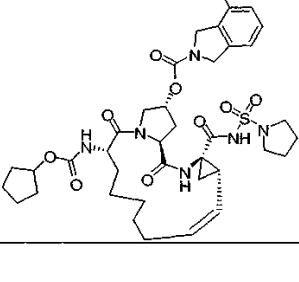
Способы конечного присоединения ацилсульфонамида весьма сходны со способами, описанными на стадии присоединения ацилсульфонамида (например, Стадия 5, Синтез Соединения 100) в разделе I. Эти способом получали следующие NS3 ингибиторы. Р4-незащищенные аминсоединения (например, Соединения 202 и 203) получали удалением Вос-защитной группы в 4 М растворе HCl в 1,4-диоксане.

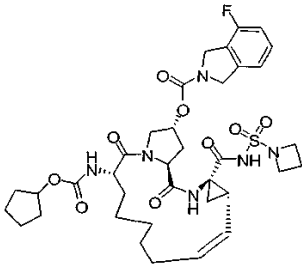
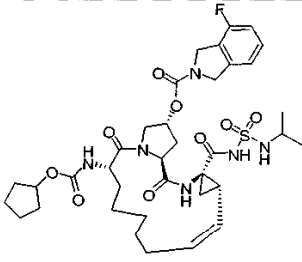
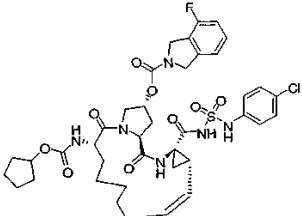
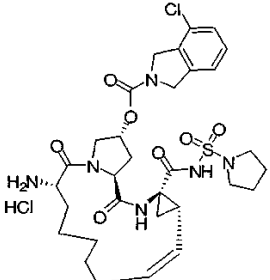
Таблица 2

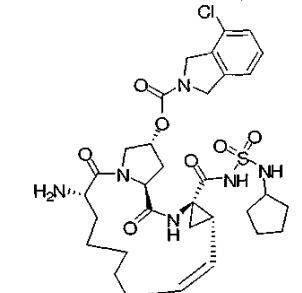
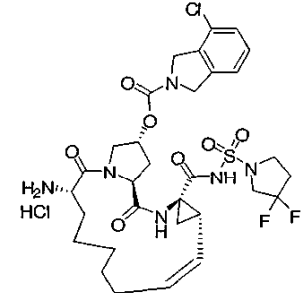
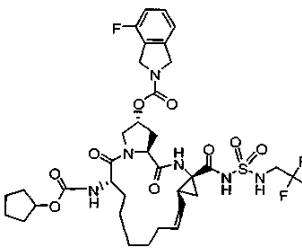
Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР /Хромато-масс-спектр
200		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 1.12-1.58 (м, 20 H), 1.69-1.72 (м, 1 H), 1.80-1.91 (м, 2 H), 2.36-2.49 (м, 3 H), 2.61-2.71 (м, 1 H), 2.89 (с, 3 H), 3.10-3.19 (м, 1 H), 3.28-3.38 (м, 1 H), 3.84-3.88 (м, 1 H), 4.14-4.18 (м, 1 H), 4.46 (уш. д, 1 H), 4.58-4.72 (м, 5 H), 5.02 (т, 1 H), 5.44 (с, 1 H), 5.68 (к, 1 H), 6.09 (д, 1 H), 7.23-7.36 (м, 4 H), 8.23 (с, 1 H). MS m/z 729.3 (APCI-, M-1)
201		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон) δ 1.12-1.57 (м, 23 H), 1.67-1.71 (м, 1 H), 1.81-1.89 (м, 2 H), 2.40-2.49 (м, 3 H), 2.63-2.69 (м, 1 H), 2.77 (с, 3 H), 3.84-3.87 (м, 1 H), 4.10-4.17 (м, 2 H), 4.47 (уш. д, 1 H),
		4.57-4.72 (м, 5 H), 5.05 (т, 1 H), 5.44 (с, 1 H), 5.63 (к, 1 H), 6.09 (д, 1 H), 7.23-7.36 (м, 4 H), 8.20 (уш.с, 1 H). MS m/z 743.4 (APCI-, M-1).
202		617.1 (M+, APCI+)
203		698.2 (M-1, APCI-)
204		Н ЯМР (d ⁶ -ацетон): 10.43 (с, 1 H), 8.27 (с, 1 H), 7.23-7.36 (м, 4 H), 6.11 (уш. д, 1 H), 5.69-5.75 (м, 1 H), 5.44 (уш. с, 1 H), 5.02 (т, 1 H), 4.58-4.72 (м, 5 H), 4.48 (уш. д, 1 H), 4.13-4.16 (м, 1 H), 3.83-3.87 (м, 1 H), 2.62-2.72 (м, 1 H), 2.35-2.49 (м, 3 H), 1.83-1.90 (м, 2 H), 1.70-1.74 (м, 1 H), 1.20-1.58 (м, 17 H). ЖХМС (APCI+, 623.2, МН-Вос)

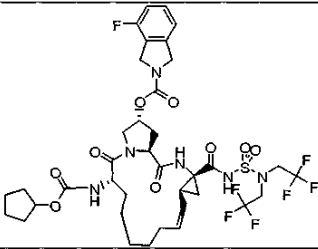
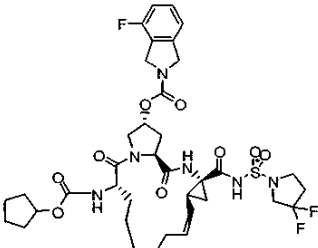
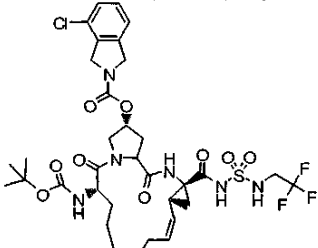
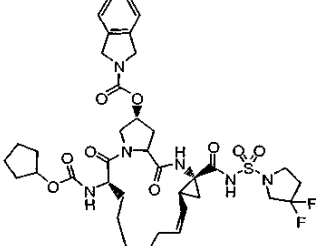
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
205		MS m/z 772 (APCI-, M)
206		MS m/z 783 (APCI-, M-1)
207		MS m/z 693 (APCI+, M-Boc)
208		MS m/z 733 (APCI+, M-Boc+1)

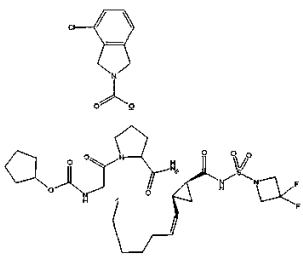
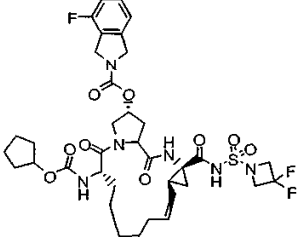
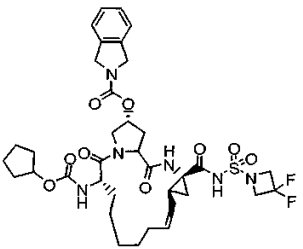
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
209		MS m/z 677 (APCI+, M-Boc+1)
210		MS m/z 711 (APCI+, M-Boc+1)
211		MS m/z 713 (APCI+, M-Boc)
212		MS m/z 691 (APCI+, M-Boc)

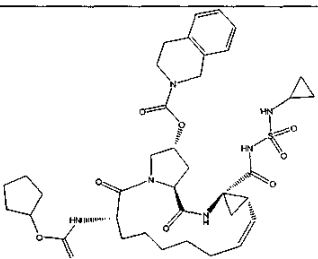
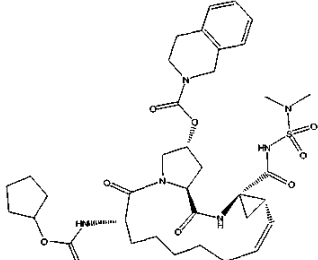
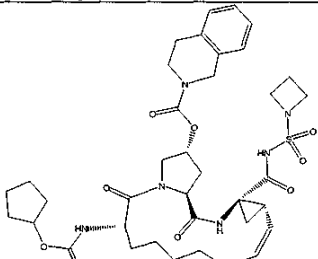
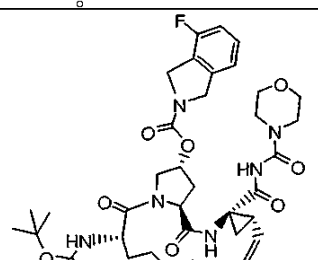
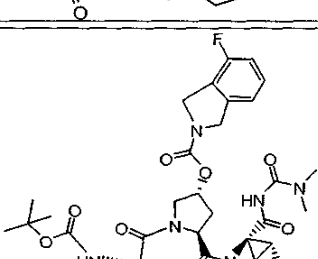
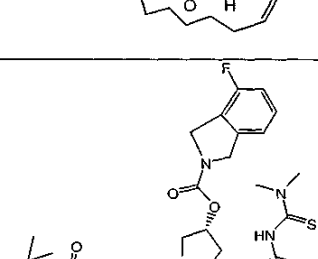
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
213		MS m/z 663 (APCI+, M-Boc)
214		MS m/z 677 (APCI+, M-Boc)
215		MS m/z 747 (APCI+, M+1)
216		MS m/z 773 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
217		MS m/z 759 (APCI+, M+1)
218		MS m/z 760 (APCI-, M)
219		MS m/z 828 (APCI-, M-1)
220		MS m/z 677 (APCI+, M+)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
221		MS m/z 691 (APCI+, M+)
222		MS m/z 713 (APCI+, M+)
223		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 1.04-1.76 (м, 19 H), 2.14-2.43 (м, 3 H), 2.57-2.70 (м, 1 H), 3.57-3.72 (м, 3 H), 3.90-3.98 (м, 1 H), 4.15-4.49 (м, 3 H), 4.59-4.78 (м, 4 H), 5.04-5.18 (м, 1 H), 5.29 (с, 1 H), 5.51-5.65 (м, 1 H), 7.05-7.25 (м, 2 H), 7.34 (уш.с, 2 H), 8.75-8.92 (м, 2 H), 11.10 (с, 1 H). MS m/z 800.2 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
224		MS m/z 881.3 (APCI-, M-1)
225		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0.97-1.81 (м, 19 H), 2.13-2.66 (м, 6 H), 3.49-3.89 (м, 4 H), 3.90-4.05 (уш. с, 1 H), 4.16-4.56 (м, 4 H), 4.58-4.78 (м, 4 H), 4.99-5.21 (м, 1 H), 5.28 (уш. с, 1 H), 5.46-5.65 (м, 1 H), 7.05-7.44 (м, 4 H), 8.98 (уш. с, 1 H), 11.14 (уш. с, 1 H). MS m/z 808.2 (APCI-, M-1)
226		MS m/z 803.3 (APCI-, M-1)
227		MS m/z 789.3 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
228		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 1.06-1.49 (м, 15 H), 1.56-1.78 (м, 4 H), 2.19-2.45 (м, 3 H), 2.55-2.70 (м, 1 H), 3.62-3.73 (м, 1 H), 3.90-4.01 (м, 1 H), 4.09-4.20 (м, 1 H), 4.24-4.42 (м, 3 H), 4.43-4.79 (м, 7 H), 5.04-5.14 (м, 1 H), 5.29 (д, 1 H), 5.49-5.66 (м, 1 H), 7.24-7.48 (м, 4 H), 9.03 (д, 1 H), 11.34 (с, 1 H). MS m/z 809.3 (APCI-, M-1)
229		MS m/z 793.3 (APCI-, M-1)
230		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0.79-0.88 (м, 1 H), 1.06-2.03 (м, 18 H), 2.15-2.41 (м, 3 H), 3.17 (д, 2 H), 3.67-3.77 (м, 1 H), 3.94-4.47 (м, 8 H), 4.62 (п, 5 H), 5.26 (уш. с, 1 H), 7.24-7.38 (м, 5 H), 8.14 (уш. с, 1 H), 11.35 (уш. с, 1 H). MS m/z 776.3 (APCI-,M-1)

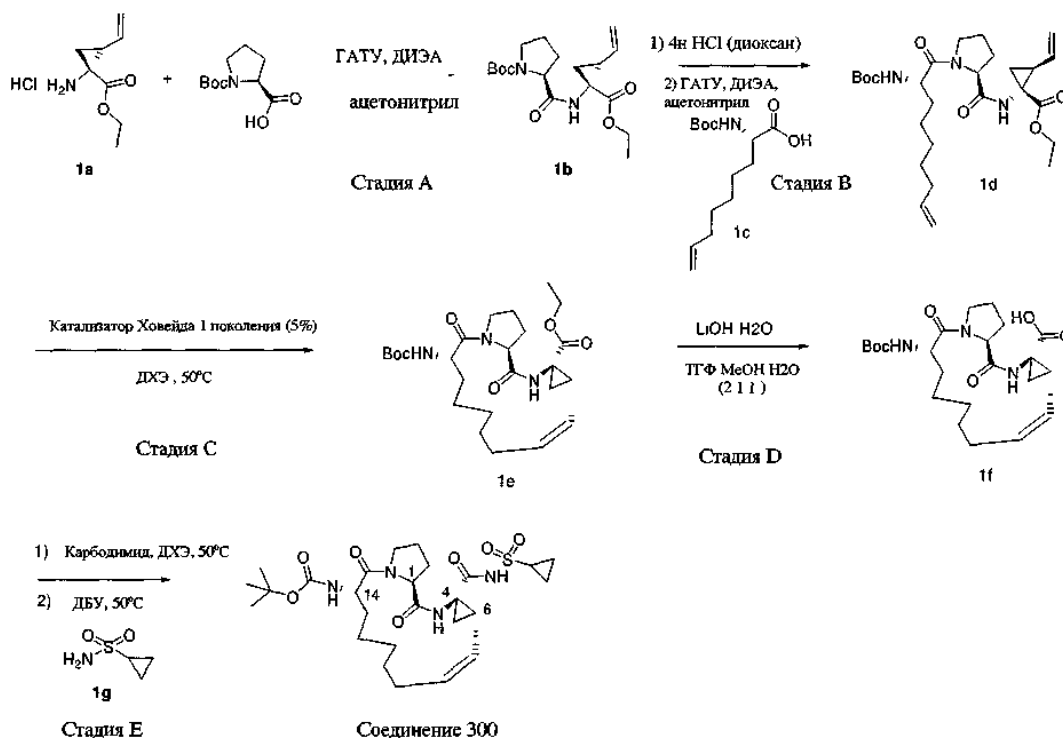
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР /Хроматомасс-спектр
231		MS m/z 753.3 (APCI-, M-1)
232		MS m/z 767.5 (APCI-, M-1)
233		MS m/z 753.3 (APCI-, M-1)
234		MS m/z 739.2 (APCI-, M-1)
235		MS m/z 697.2 (APCI-, M-1)
236		MS m/z 713.3 (APCI-, M-1)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел III.

NS3 Ингибиторы, описанные в данном разделе, получали способом, аналогичным описанному для Соединения 300 ниже (схема 4), заменяя циклопропансульфонамид другими соответствующими сульфонидами на стадии Е.

Синтез соединения 300.

Схема 4



D. Стадия А. Синтез (S)-трет-бутил 2-(((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил)-карбамоил) пирролидин-1-карбоксилата (1b).

(S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (0.87 г, 4.0 ммоль), гидрохлорид (1R,2S)этил-1-амино-2-винилциклопропанкарбоксилата (0.67 г, 3.5 ммоль) и О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (НАТУ) (1.53 г, 4.0 ммоль) растворили в ацетонитриле (50 мл). Затем раствор охладил до 0°C на ледяной бане, с последующим медленным добавлением раствора N,N-диизопропилэтиламина (ДИЭА) (5.74 мл, 17.5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при перемешивании. Реакционную смесь оставили для нагревания до комнатной температуры. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем сконцентрировали, смешали с этилацетатом, промыли водным насыщенным раствором NaHCO₃ и вновь сконцентрировали. Осадок очистили на силикагеле (10% этилацетат в гексане, 30% этилацетат в гексане и затем 50% этилацетат в гексане) с получением чистого продукта в виде бледно-желтого масла (1.19 г, 96%).

МС (ESI⁺): 375 [M+23] (5) и 253 [M+1-100] (100).

Стадия В. Синтез (1R,2S)этил 1-((S)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-нон-8-еноил)-пирролидин-5-карбоксимидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (1d).

Дипептид 1b, полученный на стадии А, (1.19 г, 3.38 ммоль) растворили в HCl в диоксане (4.0 M, 13 мл, 51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин для снятия Вос-защитных групп. Раствор сконцентрировали затем проэкстрагировали ацетонитрилом, затем снова дважды сконцентрировали. Светло-коричневый осадок, 2(5)-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еноевая кислоту (0.95 г, 3.3 ммоль) и НАТУ (1.4 г, 3.6 ммоль) растворили в ацетонитриле и охладил до 0°C. Добавили ДИЭА в ацетонитриле к реакционной смеси по капле при перемешивании. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной при перемешивании в течение 10 ч. Реакционную смесь сконцентрировали, смешали с EtOAc, промыли насыщенным раствором NaHCO₃, высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали. Осадок очистили на силикагеле (10% этилацетат и затем 30% этилацетат) с получением продукта 1d в виде бледно-желтого масла (1.5 г, 90%).

МС (ESI⁺): 528 [M+23] (5) и 406 [M+1-100] (100).

Стадия С. Синтез этилового эфира (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-Бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazatricyclo[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновой кислоты (1e).

Продукт, полученный на стадии В, (1d, 0.61 г, 1.2 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтаноле (120 мл), дегазировали и заполнили азотом (1 атм). Затем добавили катализатор Ховейда 1-го поколения (0.036 г, 0.060 ммоль). Далее реакционную смесь еще раз дополнительно дегазировали и заполнили азотом (1 атм).

мосфера), нагревали до 50°C в течение 16 ч и сконцентрировали. Осадок очистили на силикагеле (30% этилацетата в гексане, 50% этилацетата в гексане и затем 60% этилацетата в гексане) с получением продукта 1e в виде светло-желтого твердого вещества (0.44 г, 76%).

МС (ESI+): 478 [M+1] (5) и 378 [M+1-100] (100).

Стадия D. Синтез (1S,4R,6S,14S)-14-трет-бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновой кислоты (1f).

Макроциклический эфир 1e, полученный на стадии C, (1.0 г, 2.1 ммоль), растворили сначала в тетрагидрофуране (3.0 мл), затем добавили метанол (3.0 мл) и воду (1.5 мл), затем добавили LiOH·H₂O (3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч и сконцентрировали досуха. Осадок растворили сначала в воде (10 мл), затем раствор подкислили водной HCl (3.0 н, 2.2 мл, 6.6 ммоль). Водный слой проэкстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои высушили сульфатом натрия и сконцентрировали с получением кислотного продукта 1f (0.93 г, 99%).

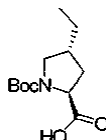
МС (ESI+): 450 [M+1] (5) и 350 [M+1-100] (100).

Стадия E. Синтез (1S,4R,6S,14S) трет-бутил 4-циклопропансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-14-илкарбамата (соединение 300).

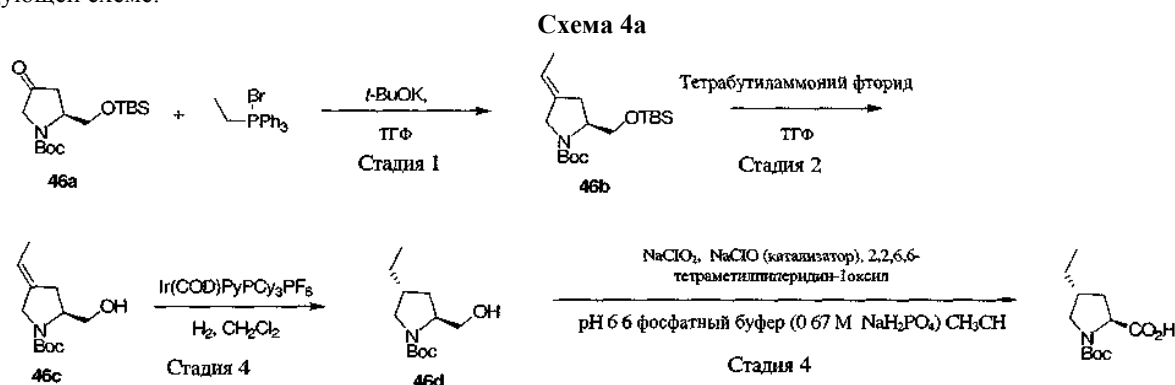
Макроциклическую кислоту 1f, полученную на стадии D (0.983 г, 2.19 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтано DriSolve® (15 мл). Добавили карбонилдидимидазол (0.479 г, 2.95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили циклопропансульфонамид (0.358 г, 2.95 ммоль), затем добавили 7,11-дизабиицикло[5.4.0]ундек-11-ен (ДБУ) (0.406 мл, 2.95 ммоль). Реакционную смесь вновь нагрели до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили дихлорметан (15 мл). Полученную смесь промыли водным раствором соляной кислоты (0.5н., 5 мл) и воды. Отделили органический слой, высушили сульфатом натрия и сконцентрировали. Осадок очистили на силикагеле (40% этилацетата в гексане, 60% этилацетата в гексане, 80% этилацетата в гексане и затем 100% этилацетатом) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (соединение 300, 1.05 г, 87%).

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 0.96-1.02 (м, 2 H), 1.08-1.13 (м, 1H), 1.18-1.54 (м, 18H), 1.69-1.73 (м, 1H), 1.83-2.05 (м, 3H), 2.19-2.23 (м, 2H), 2.39-2.47 (м, 2H), 2.81-2.92 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.97 (т, 1H), 5.64-5.71 (м, 1H), 5.98 (уш. д, 1H), 8.36 (уш. с, 1H), 10.70 (уш. с, 1H).

МС (APCI+): 453.1 (MH⁺-Boc).



(2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-этилпирролидин-2-карбоновую кислоту синтезировали по следующей схеме.



Стадия 1. К этилтрифенилфосфоний бромиду (8.17 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (25 мл) добавили 1 М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (22 мл) при комнатной температуре. После 1 ч перемешивания добавили раствор кетона 46а (2.9 г, 8.8 ммоль), который получали в соответствии со способами, описанными в литературе для соответствующих сульфонамидов, из (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (J. Org. Chem. 2003, 68, 3923-3931), в ТГФ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (15% EtOAc-гексан) показал полное превращение. Реакционную смесь вылили в воду со льдом (75 мл) и проэкстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили (Na₂SO₄), сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (10%, 20% EtOAc/Гексан) с получением соединения 46b в виде светло-желтого осадка, 2.85 г (95%).

МС (APCI+): m/z 130.1 (M-Вос+1).

Стадия 2. К раствору силилэфира 46b (3 г, 8.78 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавили твердое вещество TBAF·3H₂O (тетрабутиламмоний фторид) (5.54 г, 17.57 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (25, 40% EtOAc-гексан) с получением соединения 46c, 1.98 г (98%).

МС (APCI+): m/z 128.1 (M-Вос+1).

Стадия 3. Спирт 46c (1.98 г, 8.71 ммоль) в CH₂Cl₂ (174 мл, 0.2 М) обрабатывали Ir(COD)PyPCy₃PF₆ (катализатор Крэбтри) (0.21 г, 0.26 ммоль) в течение 24 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением растворителя и очистили колоночной хроматографией (40% EtOAc-гексан) с получением соединения 46d в виде оранжевого масла, 1.94 г (97%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4.40 (уш. с, 1H), 4.05 (м, 1H), 3.65-3.56 (м, 2H), 3.55-3.48 (дд, 1H), 3.02-2.90 (т, 1H), 2.30-2.04 (м, 1H), 1.72-1.60 (м, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.80-1.60 (м, 2H), 0.96 (т, 3H).

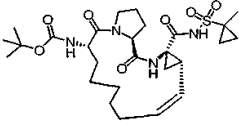
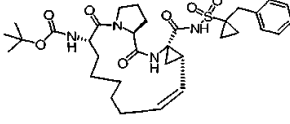
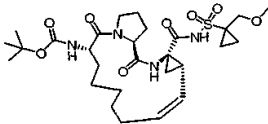
МС (APCI+): m/z 130.1 (M-Вос+1).

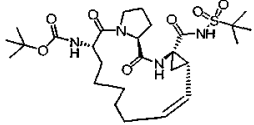
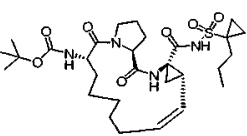
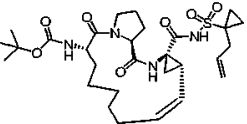
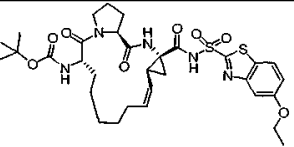
Стадия 4. До проведения реакции приготовили растворы двух окислителей. Первый состоял из NaClO₂ (0.99 г, 8.72 ммоль) в 4 мл воды (~2М). Второй включал 0.26 мл отбеливателя (NaOCl), растворенного в 4 мл воды. Спирт 46d (1 г, 4.36 ммоль) растворили в смеси 3:2 (30 мл: 20 мл) CH₃CN:NaH₂PO₄ буфера (pH 6.6, 0.67 М) и нагрели до 45°C. Реакционную смесь обработали TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил) (0.07 г, 0.44 ммоль), с последующим одновременным добавлением по каплям (за 1 ч) растворов двух окислителей. После перемешивания в течение 15 ч при 45°C реакционную смесь охладил до комнатной температуры и по каплям добавляли насыщенный раствор Na₂SO₃ до тех пор, пока реакционная смесь не обесцветилась. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением ацетонитрила CH₃CN под вакуумом, и pH полученной смеси довели до pH > 10 1 М NaOH, и смесь дважды промыли диэтиловым эфиром. Затем раствор осторожно подкислили 1 М HCl при 0°C до pH < 3 и проэкстрагировали этилацетатом EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили (Na₂SO₄) и сконцентрировали с получением конечного желательного продукта, 1 г (99%).

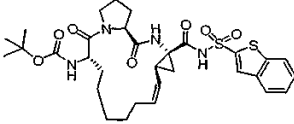
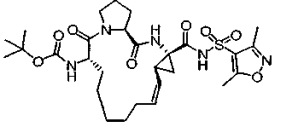
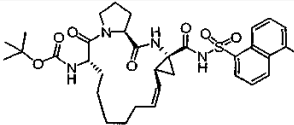
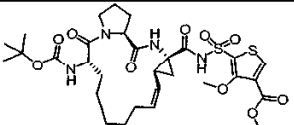
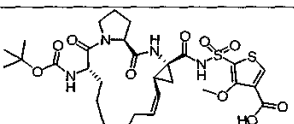
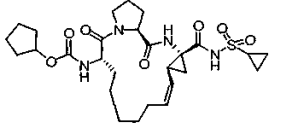
МС (APCI-): m/z 242.1 (M-1).

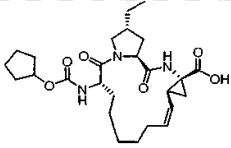
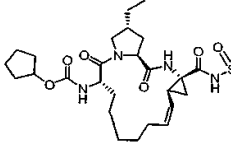
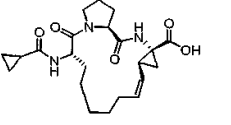
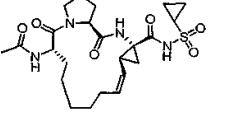
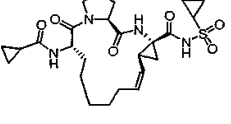
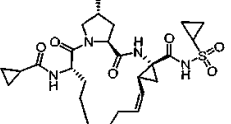
NS3 ингибиторы, показанные в табл. 3, получали способом, аналогичным описанному для Соединения 300 выше, заменяя циклопропансульфонамиды другими соответствующими сульфонамидами на стадии E (схема 4) или заменяя (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту на (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпирролидин-2-карбоновую кислоту на стадии A (схема 4). Используемые сульфонамиды или поставлялись из коммерческих источников, или получали барбатируванием безводного аммиака через раствор соответствующих сульфониловых хлоридов в ТГФ при -10°C, с последующей фильтрацией для удаления неорганических солей и концентрированием с получением чистого продукта, который использовали в основном непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Таблица 3

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
300		¹ H ЯМР (d ⁶ -ацетон, 400 МГц) □ 0.84-0.89 (м, 3H), 1.18-1.64 (м, 22H), 1.68-1.72 (м, 1H), 1.81-1.86 (м, 1H), 1.94-2.00 (м, 2H), 2.21-2.26 (м, 2H), 2.40-2.47 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.00-4.06 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.96 (т, 1H), 5.62-5.70 (м, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 8.39 (уш.с, 1H). 565.5 (APCI-, M-1)
301		¹ H ЯМР (d ⁶ -Ацетон, 400 МГц) □ 0.59-0.67 (м, 2H), 0.85-0.89 (м, 1H), 1.14-1.59 (м, 19H), 1.73-1.76 (м, 1H), 1.81-1.89 (м, 1H), 1.94-2.09 (м, 2H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.43-2.52 (м, 2H), 3.24-3.39 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.02-4.06 (м, 1H), 4.33-4.44 (м, 2H), 5.12 (т, 1H), 5.76 (к, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 7.20-7.35 (м, 5H), 8.41 (уш.с, 1H), 10.58 (уш.с, 1 H). 641.7 (APCI, M-1)
302		¹ H ЯМР (d ⁶ -Ацетон, 400 МГц) □ 0.86-2.08 (м, 26H), 2.19-2.26 (м, 2H), 2.36-2.46 (м, 2H), 3.32 (с, 3H), 3.64- 3.80 (м, 3H), 3.98 (м, 1H), 4.35-4.48 (м, 2H), 4.96-5.01 (м, 1H), 5.61-5.67 (м, 1H), 5.93 (уш.д, 1 H), 8.31 (уш.с, 1 H), 10.54 (уш.с, 1 H). 595.3 (APCI- , M-1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
303		¹ H ЯМР (d ⁶ -Ацетон, 400 МГц) □ 0.86-1.56 (м, 27H), 1.66-1.70 (м, 1H), 1.84-2.09 (м, 3H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.36-2.57 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.00-4.06 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.96-5.01 (м, 1H), 5.64-5.70 (м, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 8.40 (уш.с, 1H). 567.3 (APCI-, M-1)
304		¹ H ЯМР (d ⁶ -Ацетон, 400 МГц) □ 0.86-0.96 (м, 5H), 1.20-1.74 (м, 24H), 1.84-2.05 (м, 4H), 2.20-2.27 (м, 2H), 2.40-2.47 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.02-4.06 (м, 1H), 4.34-4.44 (м, 2H), 4.94 (т, 1H), 5.66 (к, 1H), 6.02 (уш.д, 1H), 8.46 (уш.с, 1H), 10.58 (уш.с, 1H). 593.3 (APCI-, M-1)
305		¹ H ЯМР (d ⁶ -Ацетон, 400 МГц) □ 0.86-0.95 (м, 2H), 1.18-1.62 (м, 19H), 1.68-1.72 (м, 1H), 1.84-2.05 (м, 4H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.40-2.49 (м, 2H), 2.56-2.61 (м, 1H), 2.70-2.76 (м, 1H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.02-4.06 (м, 1H), 4.33-4.44 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.07- 5.13 (м, 2H), 5.66-5.82 (м, 2H), 6.03 (уш.д, 1H), 8.45 (уш.с, 1H), 10.55 (уш.с, 1 H). 591.3 (APCI-, M-1)
306		688.3 (M-1, APCI-)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
307		643.3 (M-1, APCI-)
308		606.3 (M-1, APCI-)
309		671.3 (M-1, APCI-)
310		681.2 (M-1, APCI-)
311		667.1 (M-1, APCI-)
312		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -DMCO) □ 11.09 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 7.25 (д, 1H), 5.61 (к, 1H), 5.00 (τ, 1H), 4.94-4.87 (м, 1H), 4.28-4.11 (м, 2H), 3.96-3.85 (м, 1H), 3.55 (к, 1H), 2.94-2.83 (м, 1H), 2.27-2.04 (м, 2H), 1.98-1.68 (м, 7H), 1.67-1.45 (м, 9H), 1.44-1.28 (м, 5H), 1.28-1.03 (м, 4H), 1.02-0.91 (м, 2H). 563.3 (M-1, APCI-)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
313		488.4 (M-1, APCI-)
314		591.4 (M-1, APCI-)
315		416.2 (M-1, APCI-)
316		493.2 (M-1, APCI-)
317		519.2 (M-1, APCI-)
318		547.2 (M-1, APCI-)

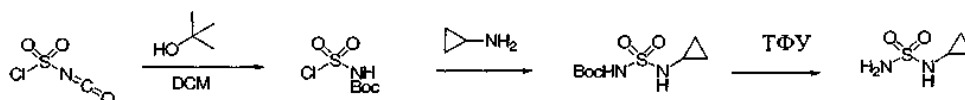
Получение NS3 ингибиторов. Раздел IV.

Соединения ингибиторы NS3, описанные в данном разделе и приведенные в табл.4 ниже, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному для схемы 4 предыдущего раздела, заменяя сульфонамиды на последней стадии присоединения сульфамидами.

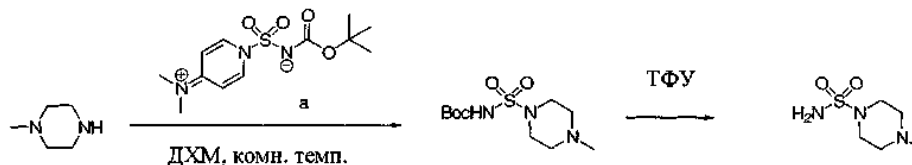
Используемые сульфамиды или приобретались из коммерческих источников, или их получали способами А или В, показанными на следующих схемах. Способ, аналогичный способу А, описан в литературе (например, Heteroatom Chemistry, 2001, 12 (1), 1-5). Сульфамидирующий реагент а в способе В получали в соответствии со способом, описанным в литературе (Winum, J-Y et al., Organic Letters, 2001, 3, 2241-2243).

Схема 5

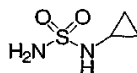
Способ А:



Способ В:



Синтез N-Циклопропилсульфида.



К перемешиваемому раствору хлорсульфонилоизоцианата (1 мл, 11.5 ммоль) в 20 мл дихлорметана DriSolve добавили безводный трет-бутанол (1.1 мл, 1 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 90 мин полученный раствор карбаматсульфамойлхлорида и 5 мл триэаноламина ТЭА в 20 мл дихлорметана по каплям добавили к раствору циклопропиламина (0.66 г, 1 экв.) в 25 мл ДХМ и 3 мл ТЭА. Температуру реакционной смеси при добавлении поддерживали ниже 5°C.

Баню со льдом убрали после добавления, и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч.

Анализ методом ТСХ (гексан/этилацетат 1:1) показал одно основное пятно с более высоким значением Rf. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии показал, что продукт образовался. Реакционную смесь разбавили 100 мл ДХМ и промыли 0.1н. HCl (2×200 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали, в результате получили Вос-защищенный сульфамид в виде светло-желтого твердого вещества, 1.2 г. Анализ методом ¹H ЯМР показал, что это желаемый продукт с небольшим количеством примеси. Сырой продукт перекристаллизовали из ЭА/Гексана (комнатная температура до 0°C) с получением 0.64 г кристаллического вещества желтоватого цвета.

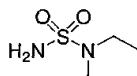
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 0.71-0.77 (м, 4Н), 1.51 (с, 9 Н), 2.44 (м, 1Н), 5.58 (уш.с, 1Н), 7.42 (уш.с, 1Н).

МС m/z 234.7 (APCI-, M-1).

Для удаления Вос-защитной группы полученный выше продукт растворили в 10 мл смеси 1:1 (по объему) дихлорметана и трифторуксусной кислоты и оставили при комнатной температуре на 1 ч. Далее раствор сконцентрировали на роторном испарителе и затем под высоким вакуумом. Вязкое масло затвердело под высоким вакуумом с получением вышеназванного продукта желтоватого цвета.

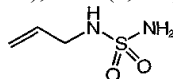
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 0.66-0.74 (м, 4Н), 2.57-2.58 (м, 1Н), 5.29 (уш.с, 2Н), 5.42 (уш.с, 1Н).

Дополнительно, следующие промежуточные сульфамиды получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза N-циклопропилсульфида, заменяя циклопропиламины соответствующими другими аминами.



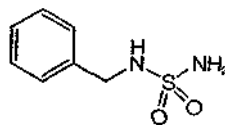
Титульное соединение, (этил)метилсульфамид, получали тем же самым способом, как описано в примере 17А, заменяя азетидин (этил)метиламином (схема показана ниже).

¹H ЯМР (d₆-ацетон, 400 МГц) δ 1.15 (т, 3Н), 2.72 (с, 3Н), 3.10 (к, 2Н), 5.88 (уш. с, 2Н).

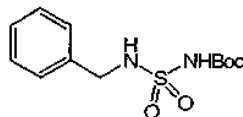


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 6.68 (т, 1Н), 6.52 (уш.с, 2Н), 5.90-5.78 (м, 1Н), 5.21 (д, 1Н), 5.07 (д, 1Н), 3.51 (т, 2Н).

МС (APCI-) m/z 134.9 (M-1).

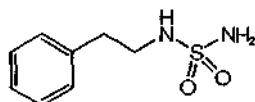


МС (APCI-) m/z 184.9 (M-1).

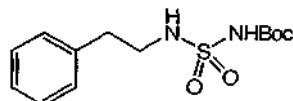


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 10.84 (с, 1Н), 8.15 (т, 1Н), 7.36-7.22 (м, 5Н), 4.12 (д, 2Н), 1.39 (с, 9Н).

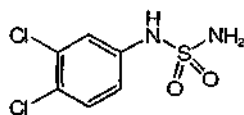
МС (APCI-) m/z 284.9 (M-1).



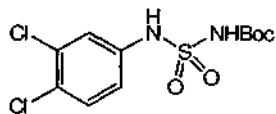
МС (APCI-) m/z 198.9 (M-1).



¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 10.85 (с, 1Н), 7.64 (уш.с, 1Н), 7.26 (дв.т, 5Н), 3.09 (к, 2Н), 2.76 (т, 2Н), 1.42 (с, 9Н); МС (APCI-) m/z 298.9 (M-1).

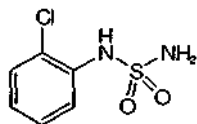


MC (APCI-) m/z 238.9 (M-1).

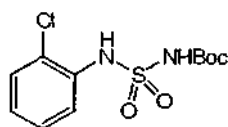


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.52 (с, 1H), 10.73 (уш.с, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.13 (дв.д, 1H), 1.34 (с, 9H).

MC (APCI-) m/z 338.9 (M-1).

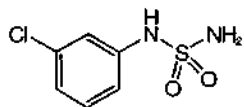


MC (APCI-) m/z 204.9 (M-1).

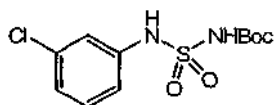


¹H ЯМР (500МГц, d₆-ДМСО) δ 11.16 (с, 1H), 9.74 (уш.с, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.42-7.33 (м, 2H), 7.27 (т, 1H), 1.40 (с, 9H).

MC (APCI-) m/z 304.9 (M-1).

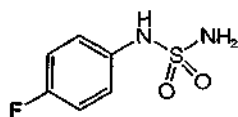


MC (APCI-) m/z 204.9 (M-1).

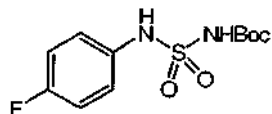


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.43 (с, 1H), 10.57 (уш.с, 1H), 7.35 (т, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.18-7.09 (м, 2H), 1.34 (с, 9H).

MC (APCI-) m/z 304.9 (M-1).

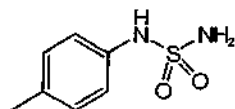


MC (APCI-) m/z 188.9 (M-1).

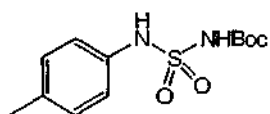


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.20 (с, 1H), 10.23 (уш.с, 1H), 7.24-7.13 (м, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.18-7.09 (м, 4H), 1.35 (с, 9H).

MC (APCI-) m/z 288.9 (M-1).

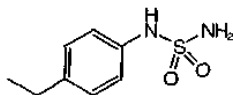


MC (APCI-) m/z 184.9 (M-1).

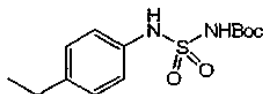


¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 10.05 (уш.с, 1H), 7.12 (д, 2H), 7.05 (д, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.35 (с, 9H).

MC (APCI-) m/z 284.9 (M-1).

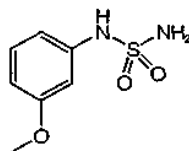


МС (APCI-) m/z 198.9 (M-1).

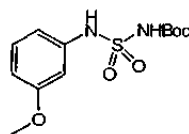


^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 10.06 (уш.с, 1H), 7.15 (д, 2H), 7.08 (д, 2H), 2.55 (с, 2H), 1.35 (с, 9H), 1.14 (т, 3H).

МС (APCI-) m/z 298.9 (M-1).

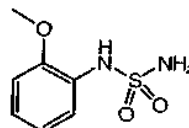


МС (APCI-) m/z 200.9 (M-1).



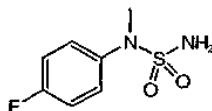
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.23 (с, 1H), 10.24 (с, 1H), 7.21 (т, 1H), 6.77-6.72 (м, 2H), 6.67 (д, 1H), 3.72 (с, 3H), 1.34 (с, 9H).

МС (APCI-) m/z 300.9 (M-1).



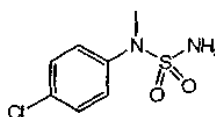
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.91 (с, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.07-6.98 (м, 4H), 6.90 (т, 1H), 3.80 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 200.9 (M-1).



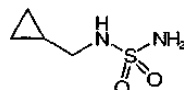
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.40-7.34 (м, 2H), 7.21 (т, 2H), 7.02 (с, 2H), 3.35 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 203.2 (M-1).



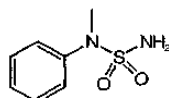
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.43 (д, 2H), 7.35 (д, 2H), 7.08 (с, 2H), 3.09 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 219.2 (M-1).



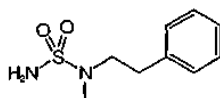
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 6.48 (уш.с, 2H), 3.43 (уш.с, 1H), 2.74 (д, 2H), 1.00-0.90 (м, 1H), 0.44-0.36 (м, 2H), 0.18-0.12 (м, 2H).

МС (APCI-) m/z 149.0 (M-1).



^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (м, 4H), 7.28-7.20 (м, 1H), 7.00 (уш.с, 2H), 3.10 (с, 3H).

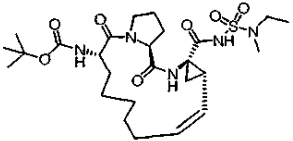
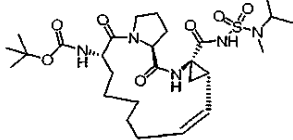
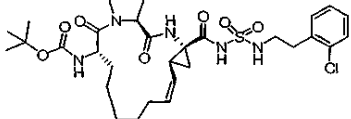
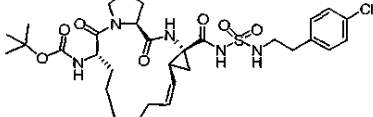
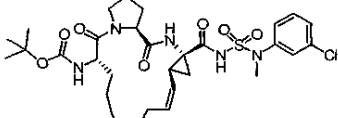
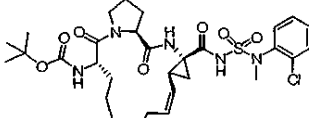
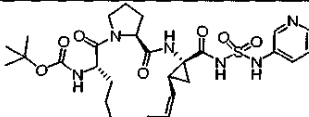
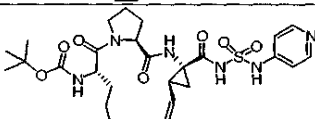
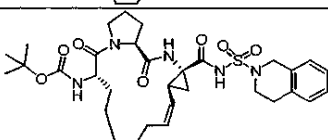
МС (APCI-) m/z 185.2 (M-1).

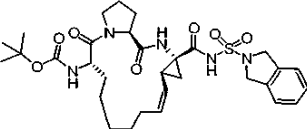
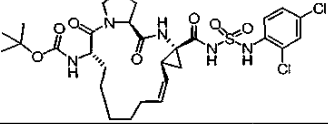
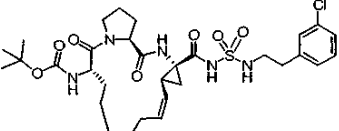
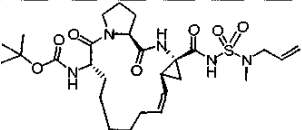
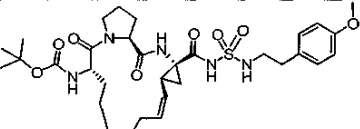
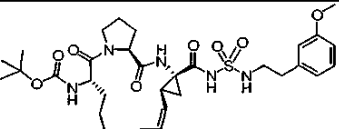
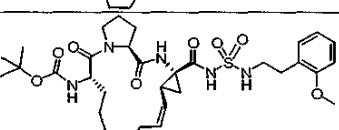
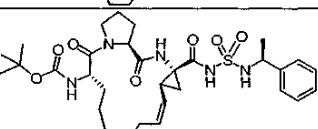


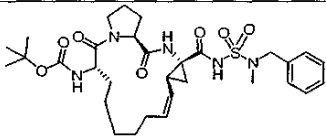
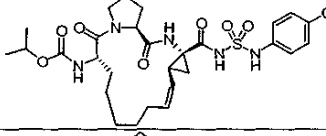
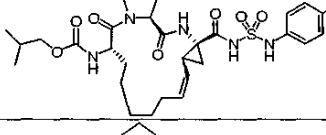
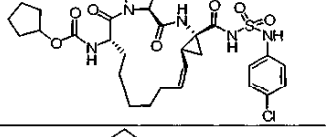
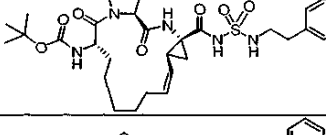
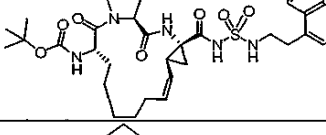
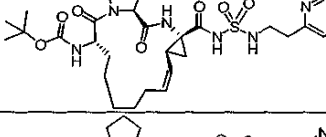
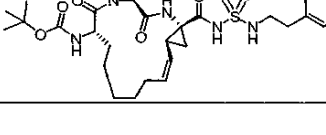
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (м, 5H), 3.44 (м, 2H), 2.91 (т, 2H), 2.85 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 213.1 (M-1).

Таблица 4

Соединение	Структура	Хроматомасс-спектр (m/z)
400		568.3 (APCI-, M-1)
401		582.2 (APCI-, M-1)
402		664.4 (M-1, APCI-)
403		664.3 (M-1, APCI-)
404		650.6 (M-1, APCI-)
405		650.6 (M-1, APCI-)
406		603.6 (M-1, APCI-)
407		603.6 (M-1, APCI-)
408		642.4 (M-1, APCI-)

Соединение	Структура	Хроматомасс-спектр (m/z)
409		628.6 (M-1, APCI-)
410		670.7 (M-1, APCI-)
411		664.3 (M-1, APCI-)
412		580.3 (M-1, APCI-)
413		660.3 (M-1, APCI-)
414		660.3 (M-1, APCI-)
415		660.3 (M-1, APCI-)
416		630.2 (M-1, APCI-)

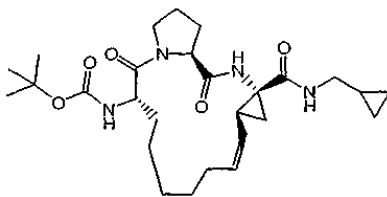
Соединение	Структура	Хроматомасс-спектр (m/z)
417		630.3 (M-1, APCI-)
418		623.2 (M-1, APCI-)
419		637.3 (M-1, APCI-)
420		649.6 (M-1, APCI-)
421		680.8 (M-1, APCI-)
422		680.8 (M-1, APCI-)
423		631.3 (M-1, APCI-)
424		631.6 (M-1, APCI-)

Соединение	Структура	Хроматомасс-спектр (m/z)
425		617.5 (M-1, APCI-)
426		617.5 (M-1, APCI-)
427		619.2 (M-1, APCI-)
428		605.2 (M-1, APCI-)
429		633.2 (M-1, APCI-)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел V.

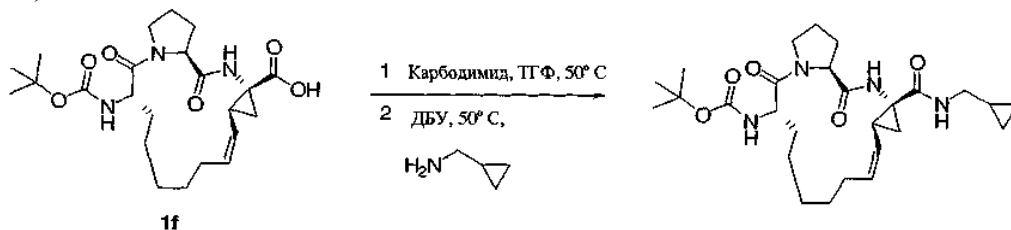
NS3 Ингибиторы, описанные в данном разделе и представленные ниже в табл. 5, могут быть синтезированы способом, аналогичным способу в схеме 4, раздел III синтеза ингибиторов, заменяя сульфонамид на последней стадии присоединения на амин.

Синтез соединения А.



Соединение А

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил-4-(циклопропил(метил))аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.^{4,6}]нонадек-7-ен-14-илкарбамат (соединение А) синтезировали в соответствии со способами, описанными ниже.



Соединение 1f (схема 4, раздел III, 30 мг, 0.07 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (DriSolve®, 0.5 мл) и затем добавляли карбонилдиимидазол (CDI, 1.05 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Затем добавляли амин (2 экв.) с последующим добавлением 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали, затем вновь экстрагировали

этилацетатом EtOAc (2 мл) и промывали 1н. NaOH, 1н. HCl и соевым раствором перед высушиванием органического слоя над Na₂SO₄. Раствор этилацетата затем концентрировали с получением желаемого амида в чистой форме.

МС (APCI-) m/z 501.2 (M-1).

Соединения, представленные в табл. 5, получали способом, аналогичным описанному для Соединения А, заменяя циклопропилметиламин соответствующим амином.

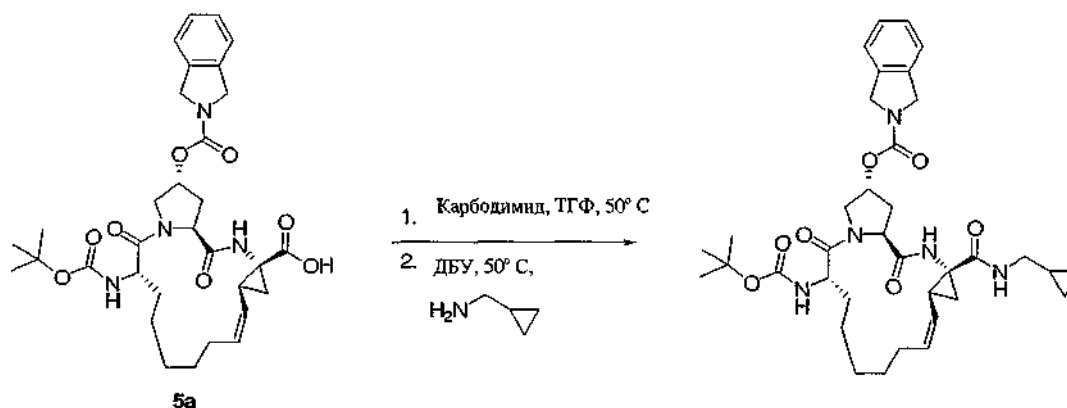
Таблица 5

Соединение	Структура	Хроматомасс-спектр (m/z)
500		538.4 (M-1, APCI-)
501		552.5 (M-1, APCI-)
502		538.4 (M-1, APCI-)
503		627.2 (M-1, APCI-)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел VI.

NS3 Ингибиторы, описанные в данном разделе и представленные ниже в табл.6, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному для синтеза Соединения А в Разделе V выше, заменяя (1S,4R,6S,14S) 14-трет-бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновую кислоту (1f) на стадии присоединения на (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-(1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил-оксил)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ен-4-карбоновую кислоту (5a).

Например

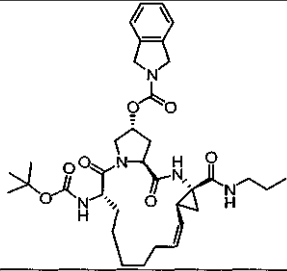
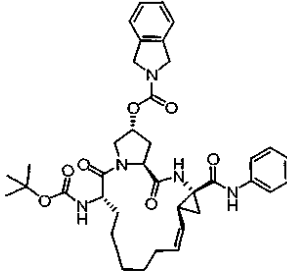
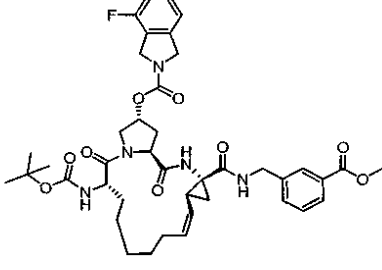
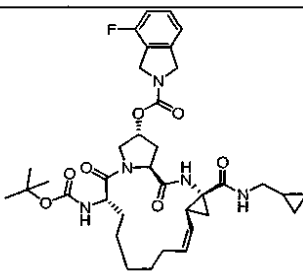
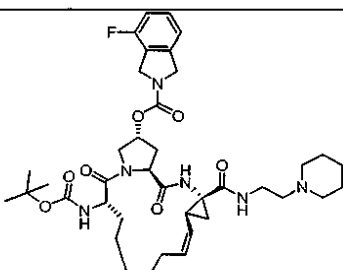


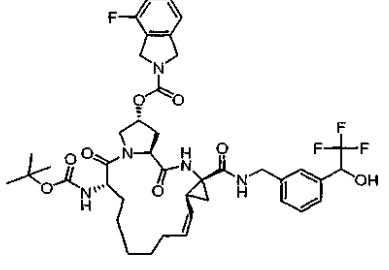
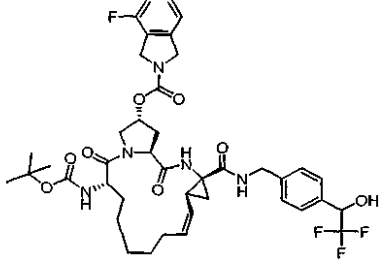
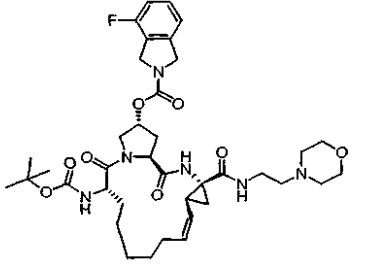
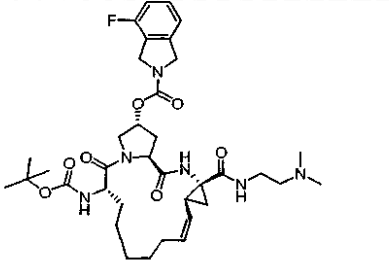
Соединение 5a (30 мг, 0.05 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (ТГФ) (DriSolve®, 0.3 мл) и затем добавили карбонилдиимидазол (CDI, 1.05 экв.). Реакционную смесь нагрели до 50°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Затем добавили амин (2 экв.) с последующим добавлением 7,11-дизабизикло[5.4.0]ундек-11-ена (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь затем сконцентрировали, затем вновь растворили в этилацетате EtOAc (2 мл) и промыли 1н. NaOH, 1н. HCl и соевым раствором перед высушиванием органического слоя над Na₂SO₄. Раствор этилацетата затем сконцентрировали с получением желаемого амида в чистой форме.

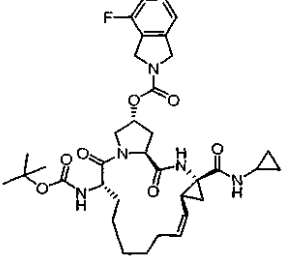
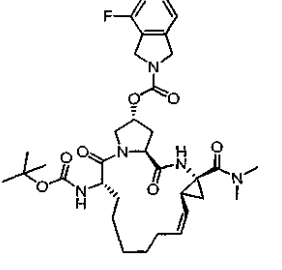
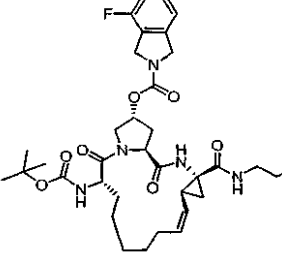
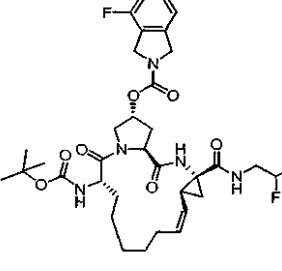
МС (APCI-) m/z 662.1 (M-1).

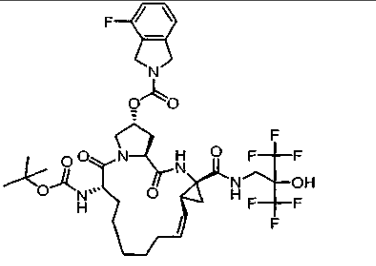
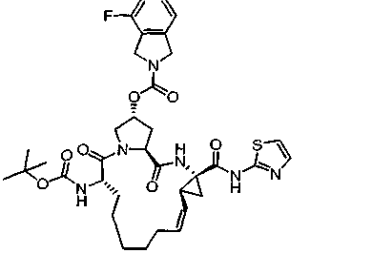
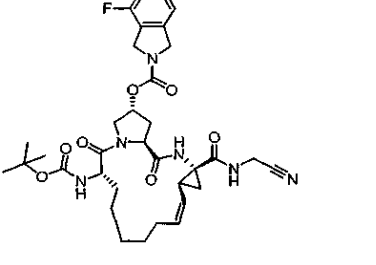
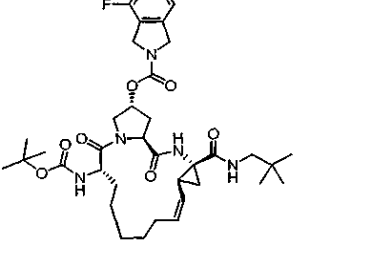
Синтез соединения 5a подробно описан в другом источнике (Международная заявка № PCT/US2004/033970, Международная публикация № WO 2005/037214; соединение AR00291871, пример 1-5); см. также описание синтеза соединения 100 в разделе I выше.

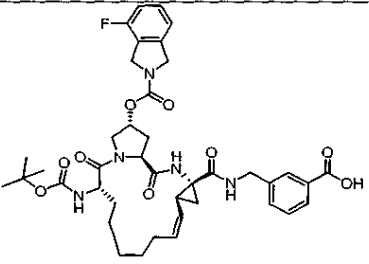
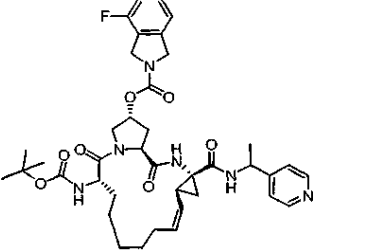
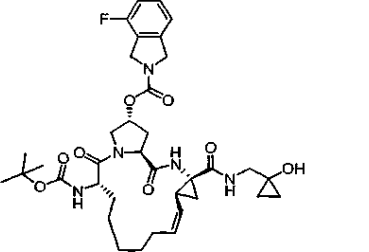
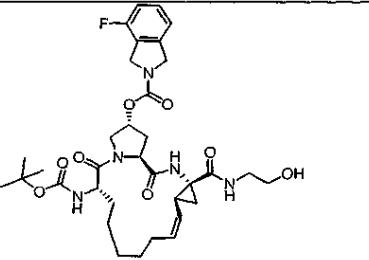
Таблица 6

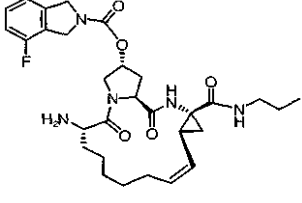
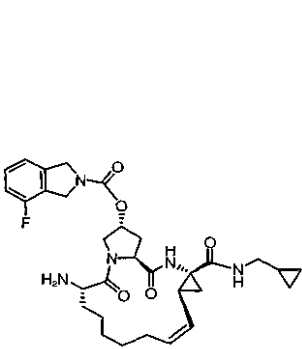
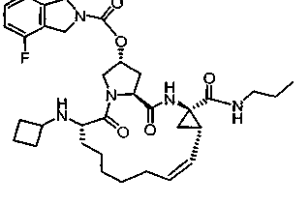
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
600		650.3 (M-1, APCI-)
601		684.2 (M-1, APCI-)
602		774.1 (M-1, APCI-)
603		680.3 (M-1, APCI-)
604		738.1 (M-, APCI-)

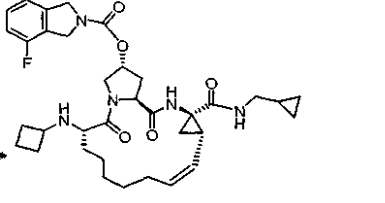
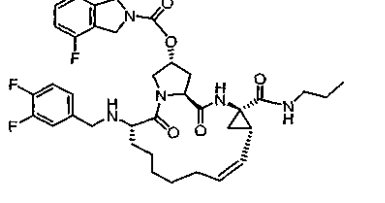
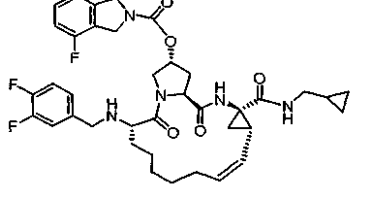
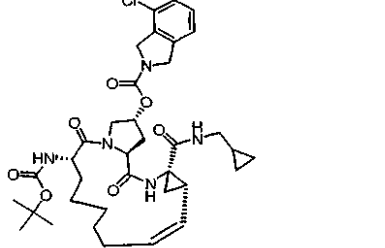
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
605		814.3 (M-1, APCI-)
606		814.3 (M-1, APCI-)
607		741.3 (M+1, APCI+)
608		699.3 (M+1, APCI+)

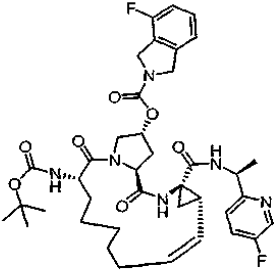
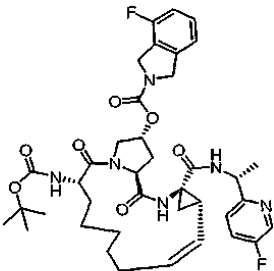
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
609		668.3 (M+1, APCI+)
610		656.0 (M+1, APCI+)
611		574.2 (M+1-Boc, APCI+)
612		592.1 (M+1-Boc, APCI+)

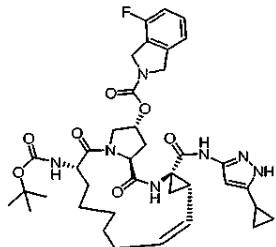
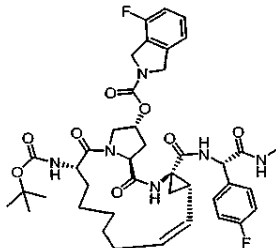
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
613		708.2 (M+1-Boc, APCI+)
614		709.2 (M-1, APCI-)
615		667.3 (M+1, APCI+)
616		598.2 (M+1-Boc, APCI+)

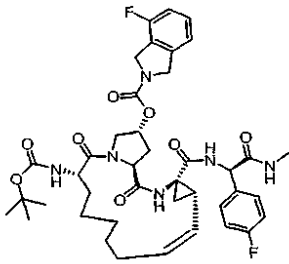
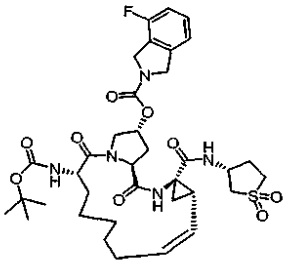
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
617		760.2 (M-1, APCI-)
618		733.2 (M+1, APCI+)
619		698.1 (M+1, APCI+)
620		572.1 (M+1-Boc, APCI+)

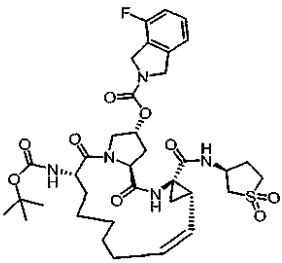
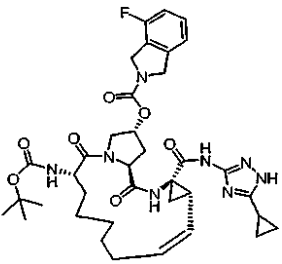
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
621		ЖХМС: 570.2
622		¹ H ЯМР (ДМСО d ₆ , 400 МГц) δ 0.09-0.18 (м, 2H), 0.30-0.39 (м, 2H), 0.82-0.93 (м, 1H), 1.10-1.59 (м, 8H), 1.61-1.90 (м, 3H), 2.02 (д, 1H), 2.34-2.44 (м, 3H), 2.90-3.08 (м, 2H), 3.62-3.76 (м, 1H), 3.82-3.92 (м, 1H), 3.98 (д, 1H), 4.13 (дд, 1H), 4.51 (к, 1H), 4.70 (к, 4H), 5.21 (т, 1H), 5.38 (с, 1H), 5.44 (к, 1H), 7.10-7.24 (м, 2H), 7.38 (к, 1H), 7.49 (т, 1H), 8.33 (с, 2H), 8.93 (с, 1H); ЖХМС: 582.2
623		ЖХМС: 624.4

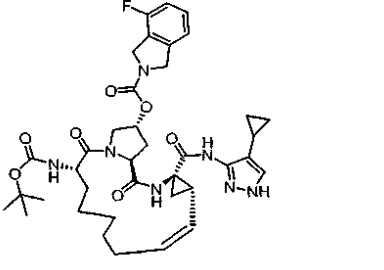
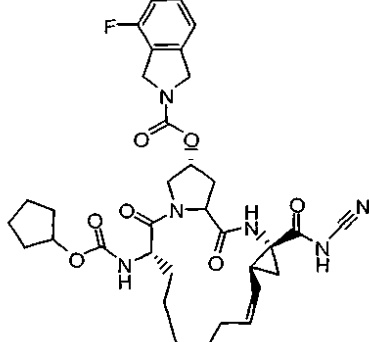
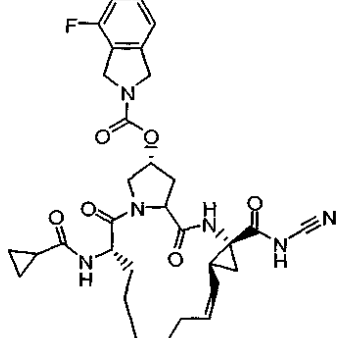
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
624		ЖХМС:636.4
625		ЖХМС:696.3
626		ЖХМС:708.3
627		ЖХМС (APCI+): 698 (M)

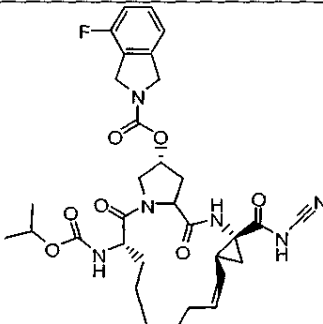
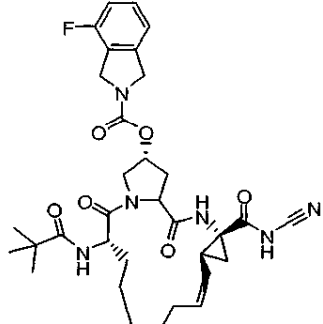
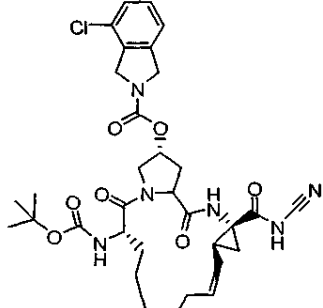
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
628		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.95 (д, J=8.8 Гц, 1H), 8.48 (с, 1H), 7.93 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.66 (м, 1H), 7.43 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.35 (м, 3H), 5.40 (м, 1H), 5.32 (д, 1H), 5.10 (м, 1H), 4.92 (м, 1H), 4.68 (с, 4H), 4.50 (м, 1H), 4.30 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 2.59 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.30 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 1.68 (м, 2 H), 1.49 (м, 1H), 1.42 (м, 1H), 1.07-1.33 (м, 18 H), 0.82 (м, 1H). ЖХМС (APCI+): 751.2 (MH ⁺)
629		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 7.86 (д, J=6.8 Гц, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.02 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.69 (м, 1H), 7.38 (м, 2H), 7.08-7.21 (м, 3H), 5.51 (м, 1H), 5.34 (с, 1H), 5.11 (м, 1H), 4.93 (м, 1H), 4.68 (с, 4H), 4.47 (м, 1H), 4.30 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.33 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.70 (м, 2H), 1.47 (м, 1H), 1.07-1.33 (м, 19H), 0.85 (м, 1H). ЖХМС (APCI+):

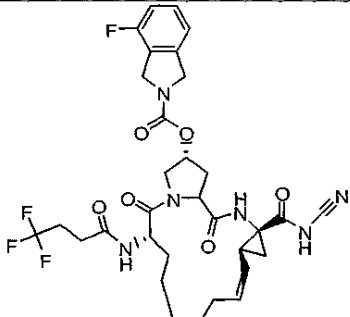
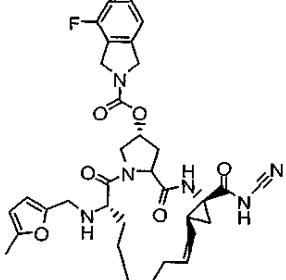
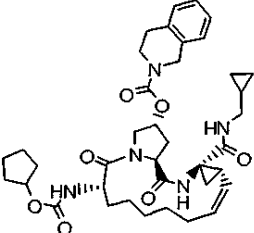
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
		751.2 (МН+)
630		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 12.03 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 8.91 (д, J=11.2 Гц, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.08-7.20 (м, 3H), 6.08 (с, 1H), 5.50 (м, 1H), 5.31 (с, 1H), 5.07 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.48 (м, 1H), 4.32 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.72 (м, 1H), 2.60 (м, 1H), 2.35 (м, 3H), 2.17 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.68 (м, 2H), 1.56 (м, 1H), 1.42 (м, 1H), 1.07-1.34 (м, 14H), 0.89 (м, 3H), 0.64 (м, 2H). ЖХМС (APCI+): 734.2 (МН+)
631		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.97 (д, J=6.8 Гц, 1H), 8.29 (м, 1H), 7.96 (д, J=6.4 Гц, 1H), 7.32 (м, 3H), 7.08-7.21 (м, 5H), 5.47 (м, 1H), 5.35 (с, 1H), 5.26 (д, J=6.8 Гц, 1H), 5.13 (м, 1H), 4.68 (с, 4H), 4.50 (м, 1H), 4.30 (м, 1H), 3.95 (м, 1H), 3.75 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.56 (д, J=4.4 Гц, 3H), 2.33 (м, 3H), 2.14 (м, 1H), 1.68 (м, 2H), 1.09-1.38 (м, 17H). ЖХМС (APCI+): 793.1 (МН+)

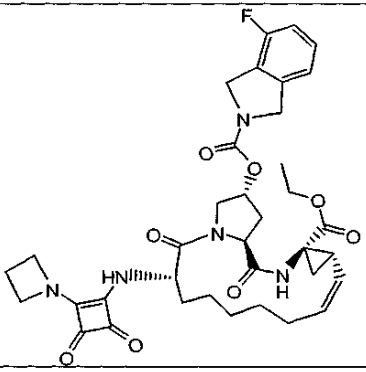
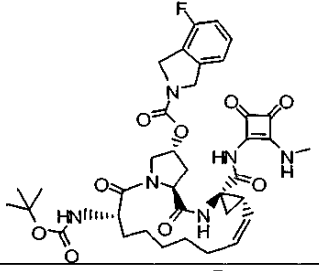
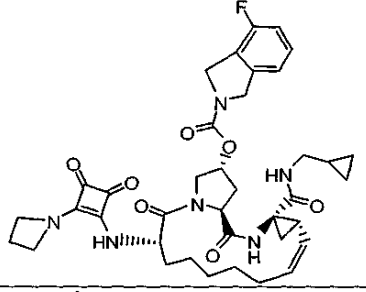
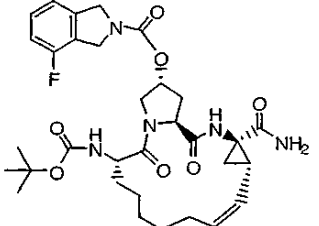
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
632		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 9.00 (д, J=6.4 Гц, 1H), 8.36 (д, J=4.4 Гц, 1H), 8.01 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.36 (м, 3H), 7.05-7.21 (м, 5H), 5.29-5.40 (м, 3H), 5.35 (с, 1H), 4.86 (м, 1H), 4.68 (с, 4H), 4.52 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 3.95 (м, 1 H), 3.76 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.57 (д, J=4.4 Гц, 3H), 2.32 (м, 3H), 2.16 (м, 1H), 1.70 (м, 2H), 1.52 (м, 1H), 1.07-1.38 (м, 16H). ЖХМС (APCI+): 793.1 (M+1)
633		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.82 (д, J=9.2 Гц, 1H), 7.76 (м, 1H), 7.37 (м, 1H), 7.08-7.21 (м, 3H), 5.45 (м, 1H), 5.29 (с, 1H), 5.22 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.47 (м, 2H), 4.29 (м, 1H), 3.91 (м, 1H), 3.68 (м, 1H), 3.36 (м, 1H), 3.23 (м, 1H), 3.10 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.61 (м, 1H), 2.31 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.11 (м, 1H), 2.02 (м, 1H), 1.67 (м, 2H), 1.44 (м, 2H), 1.07-1.24 (м, 15H). ЖХМС (APCI+): 746.0 (M+1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
634		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 8.79 (д, <i>J</i> =9.6 Гц, 1H), 7.85 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.08-7.15 (м, 3H), 5.46 (м, 1H), 5.29 (с, 1H), 5.19 (м, 1H), 4.67 (с, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.46 (м, 2H), 4.31 (м, 1H), 3.91 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.29 (м, 1H), 3.25 (м, 1H), 3.13 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.61 (м, 1H), 2.31 (м, 4H), 2.11 (м, 1H), 2.01 (м, 1H), 1.67 (м, 2H), 1.43 (м, 2H), 1.07-1.32 (м, 15H). ЖХМС (APCI+): 746.0 (M+1)
635		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) 12.89 (с, 1H), 10.89 (с, 1H), 8.81 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.11-7.21 (м, 3H), 5.53 (м, 1H), 5.30 (с, 1H), 5.23 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.31 (м, 1 H), 3.94 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.18-2.28 (м, 3H), 1.86 (м, 1H), 1.59 (м, 3H), 0.99-1.24 (м, 16 H), 0.84 (м, 2H), 0.73 (м, 2H). ЖХМС (APCI+): 735.2 (M+1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
636		ЖХМС (APCI+): 734.2 (M+1)
637		МС m/z 663.3 (APCI-, M-1)
638		МС m/z 619.3 (APCI-, M-1)

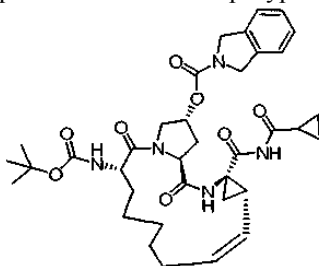
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
639		MC m/z 637.4 (APCI-, M-1)
640		MC m/z 635.4 (APCI-, M-1)
641		MC m/z 667.3 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
642		MC m/z 675.3 (APCI-, M-1)
643		MC m/z 645.4 (APCI-, M-1)
644		MC m/z 690.2 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	¹ Н ЯМР / Хроматомасс-спектр
645		MC m/z 690.3 (APCI-, M-1)
646		MC m/z 735.4 (APCI-, M-1)
647		MC m/z 715.3 (APCI-, M-1)
648		MC m/z 626.4 (ESI -, M-1).

Получение NS3 ингибиторов. Раздел VII.

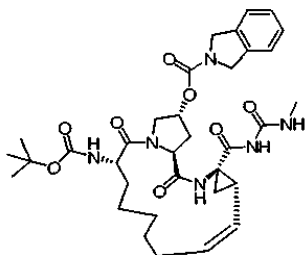
NS3 ингибиторы, описанные в данном разделе, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному в схеме 4, раздел III выше, заменяя сульфонамид в последней стадии присоединения на амид или мочевины. Дополнительно, вместо ДБУ, выход продукта может быть увеличен, если амид депротонируется более сильным основанием (например, NaH) до того, как его добавляют к активированному интермедиату кислоты. В последнем случае тетрагидрофуран может быть использован вместо дихлорэтана ДХЭ и реакция осуществляется при комнатной температуре.



Соединение 701

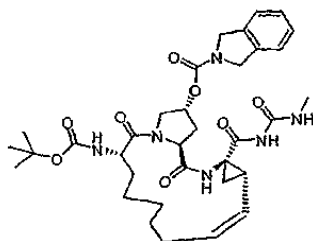
¹Н ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 0.62-1.76 (м, 24H), 2.40-2.48 (м, 3H), 2.65-2.68 (м, 2H), 3.84-3.87 (м, 1H), 4.15-4.19 (м, 1H), 4.45-4.48 (м, 1H), 4.59-4.72 (м, 5H), 5.08 (т, 1H), 5.43 (уш.с, 1H), 5.64 (к, 1H), 6.11-6.14 (м, 1H), 7.24-7.36 (м, 4H), 8.27 (уш.с, 1H), 9.94 (уш.с, 1H).

MC (APCI-) m/z 676.2 (M-1).



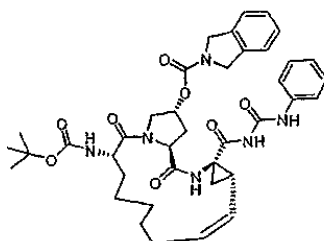
Соединение 702

ЖХМС (APCI-) m/z 665.2 (M-1).



Соединение 703

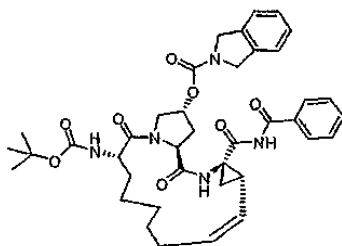
ЖХМС (APCI-, 665.2, M-1).



Соединение 704

^1H ЯМР (d_6 -ацетон): 10.48 (с, 1H), 9.60 (с, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.55-7.57 (м, 2H), 7.25-7.36 (м, 6H), 7.06-7.10 (м, 1H), 6.12 (уш.д, 1H), 5.63-5.70 (м, 1H), 5.45 (уш.с, 1H), 5.15 (т, 1H), 4.60-4.73 (м, 5H), 4.48 (уш.д, 1H), 4.15-4.19 (м, 1H), 3.84-3.88 (м, 1H), 2.66-2.76 (м, 1H), 2.46-2.56 (м, 3H), 1.78-1.89 (м, 3H), 1.67-1.70 (м, 1H), 1.21-1.55 (м, 16H).

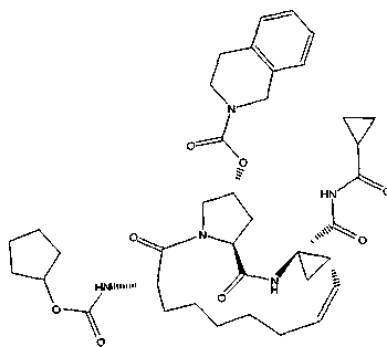
ЖХМС (APCI+, 629.1, MH-Boc).



Соединение 705

^1H ЯМР (d_6 -ацетон): 11.07 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 7.88-7.90 (м, 2H), 7.62-7.66 (м, 1H), 7.54-7.58 (м, 2H), 7.27-7.35 (м, 4H), 6.16 (уш.д, 1H), 5.61-5.68 (м, 1H), 5.46 (уш.с, 1H), 5.00 (т, 1H), 4.60-4.72 (м, 5H), 4.49 (уш.д, 1H), 4.18-4.22 (м, 1H), 3.88-3.92 (м, 1H), 2.66-2.78 (м, 1H), 2.44-2.52 (м, 3H), 1.77-1.94 (м, 3H), 1.23-1.58 (м, 17H).

ЖХМС (APCI+, 614.2, MH-Boc).

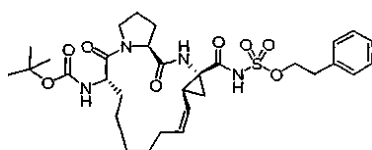


Соединение 706

МС m/z 702.4 (APCI, M-1)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел VIII.

Синтез соединения 801.

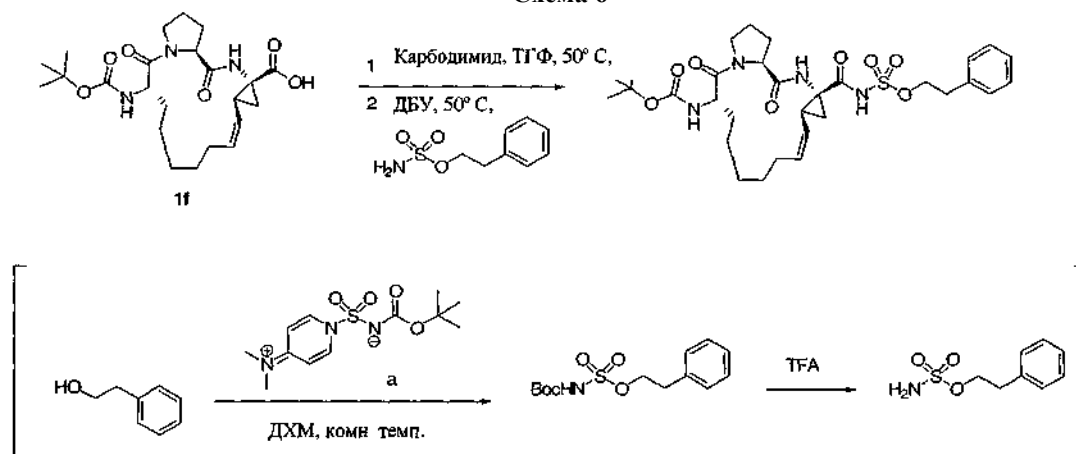


Соединение 801

Соединение 801 получали в соответствии с теми же самыми способами, что описаны для ингибиторов в разделе IV. Фрагмент фенолсульфата получали тем же самым способом, как и большинство промежуточных сульфатов, описанных в разделе IV. Схема синтеза соединения 801 показана ниже (схема 6).

ЖХМС 631.3 (M-1, APCI-).

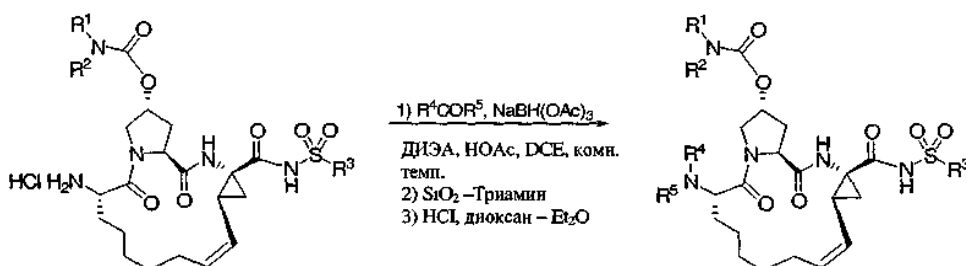
Схема 6



Получение NS3 ингибиторов. Раздел IX.

Соединения, описанные в данном разделе и представленные в табл. 7, могут быть синтезированы способом, как представлено на схеме 7 ниже, для которого в качестве примера приведен синтез соединения 901. Альдегиды и кетоны, применяемые для синтеза соединений из табл. 7, приобретены из коммерческих источников.

Схема 7



Синтез (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-(трифторметил)бензиламино)-4-(циклопропансульфонил)-аминокарбонил-18-(4-фтор-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил-оксил)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадек-7-ена (901).

К суспензии соединения 107 из раздела I получения ингибиторов (30.0 мг, 0.45 ммоль) в сухом дихлорэтано (0.5 мл) последовательно добавили N,N-диизопропилэтиламин (1.10 экв.) и 3-(трифторметил)бензальдегид (1.10 экв.), и полученную гомогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Последовательно добавили HOAc (4.00 экв.) и NaBH(OAc)₃ (2.00 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

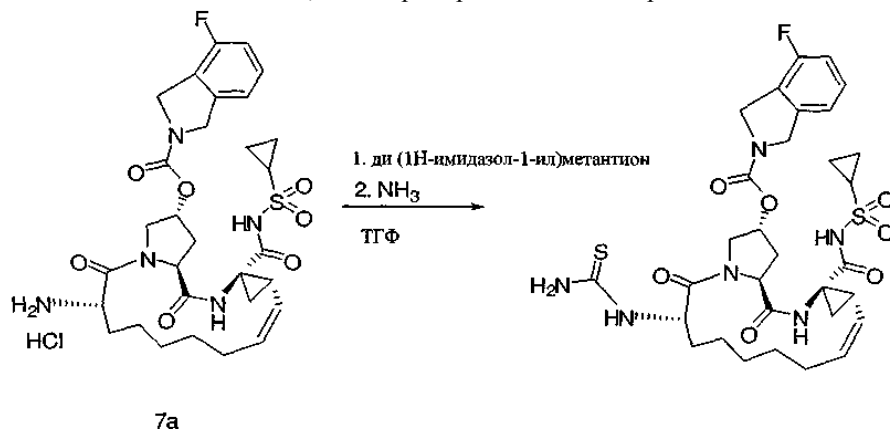
Смесь разбавили сухим дихлорэтаном ДХЭ (0.5 мл) и обработали избытком SiO₂-Триаминам (7 экв., 1.76 ммоль/г) и N,N-диизопропилэтиламина (2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч и перенесли пипеткой на колонку с SiO₂. Колонку промыли сначала CH₂Cl₂, затем этилацетатом EtOAc. Фракцию EtOAc сконцентрировали, и полученное твердое вещество полностью промыли сухим гексаном и высушили под вакуумом с получением титульного соединения (22 мг, 62%) в форме свободного основания в виде белого осадка.

Соответствующую гидрохлоридную соль получали следующим образом. Вышеупомянутый свободный амин обработали сухим Et₂O (2 мл) и по каплям добавляли EtOAc до тех пор, пока смесь не стала гомогенной. К раствору добавили 4 М HCl в диоксане (0.25 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и сконцентрировали. Полученное твердое вещество промыли сухим Et₂O под вакуумом с получением гидрохлорида амина в виде белого порошка.

¹H ЯМР (DMSO d₆, 400 МГц) δ 0.97-1.13 (м, 4H), 1.13-1.32 (м, 2H), 1.42 (уш. с, 4H), 1.52-1.59 (м, 1H), 1.60-1.67 (м, 1H), 1.85 (уш. с, 3H), 2.11-2.21 (м, 1H), 2.38-2.46 (м, 2H), 2.88-2.97 (м, 1H), 3.82-3.92 (м, 1H), 3.97-4.09 (уш. м, 2H), 4.31 (уш. с, 2H), 4.54 (к, 1H), 4.68 (с, 4H), 5.15 (т, 1H), 5.42 (с, 1H), 5.62 (к, 1H), 6.97-7.19 (м, 2H), 7.25-7.37 (м, 1H), 7.61 (уш. т, 1H), 7.74 (т, 2H), 7.86 (уш. с, 1H), 9.12 (с, 1H), 9.64 (уш. с, 2H), 11.09 (с, 1H).

МС: рассчитано для C₃₈H₄₄F₄N₅O₇S (m/z 790.29, MH⁺), найдено m/z 790.3.

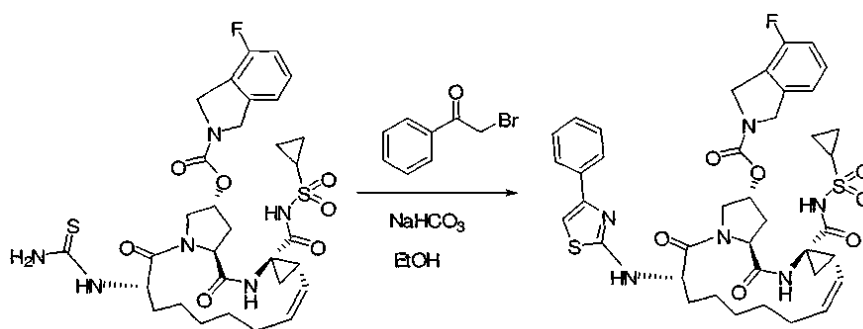
Дополнительные соединения, описанные в данном разделе, синтезировали, как описано ниже, и для которых в качестве примера приведено следующее описание синтеза соединения 927. Бром-кетоны, применяемые для синтеза этих соединений, были приобретены из коммерческих источников.



Соединение 922

(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-6-тиоуреидо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроцикло-пропа[e]пирроло[1,2-a][1,4]дiazациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (соединение 922).

К смеси соединения 7a (250 мг, 0.3742 ммоль) в 5 мл THF добавили триэтиламин (0.1043 мл, 0.7483 ммоль), и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин для предотвращения образования комков. К реакционной смеси добавили ди(1H-имидазол-1-ил) метантион (100.0 мг, 0.5612 ммоль), и смесь снова интенсивно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Через раствор барботировали аммиак в течение 30 мин при скорости примерно 10 см³ в 1 мин. Колба герметически закрыли и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии ЖХ/МС показал завершение реакции. Раствор сконцентрировали и очистили обращенно-фазной хроматографией (Biotage Horizon, Flash 25+ колонка, используя линейный градиент 15-85% ацетонитрил/H₂O) с получением соединения 2 (200 мг, 0.290 ммоль, выход 77%) в виде желтого осадка.



Соединение 922

Соединение 927

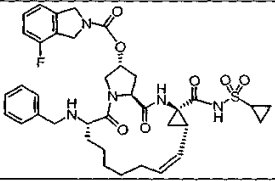
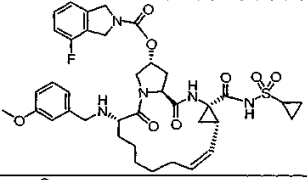
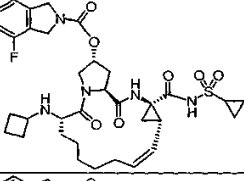
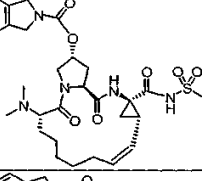
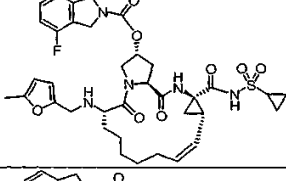
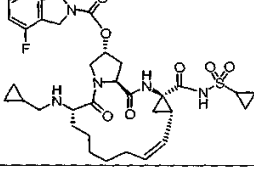
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(Циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-6-(4-фенилтиазол-2-иламино)-1,23,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа[e]пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (соединение 927).

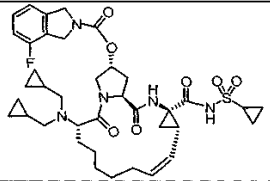
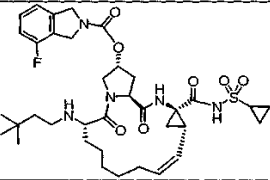
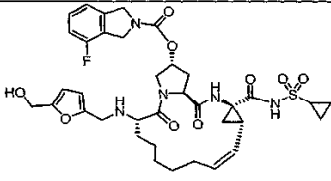
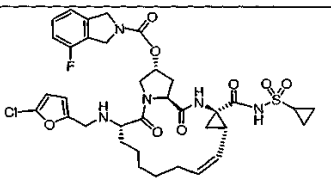
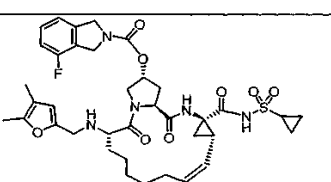
Смесь соединения 922 (50 мг, 0.0724 ммоль), NaHCO_3 (12.2 мг, 0.145 ммоль) и 2-бром-1-фенилэтанона (15.1 мг, 0.0760 ммоль) в 1мл этанола EtOH нагревали в герметически закрытой пробирке при 100°C при перемешивании в течение 30 мин.

Анализ методом хромато-масс-спектрометрии ЖХ/МС показал завершение реакции. Полученную смесь сконцентрировали под вакуумом и очистили обращено-фазной хроматографией (Biotage Horizon, Flash 12+ колонка, используя линейный градиент 15-85% ацетонитрил/ H_2O) с получением соединения 3 (25 мг, 0.032 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого осадка.

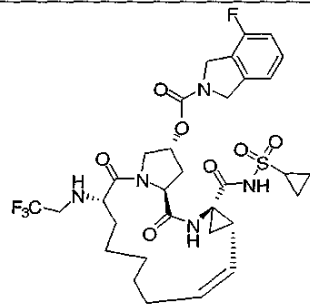
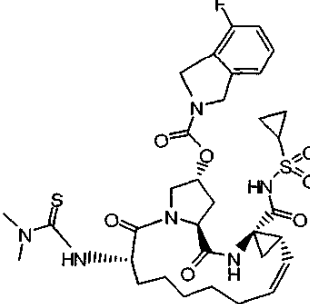
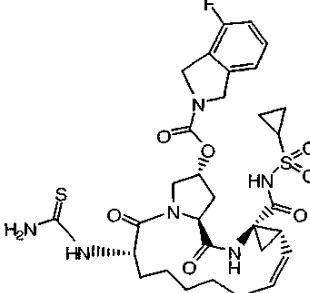
Таблица 7

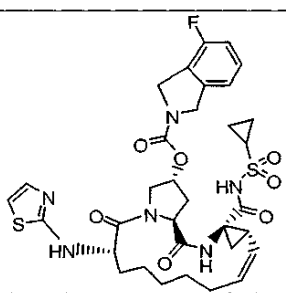
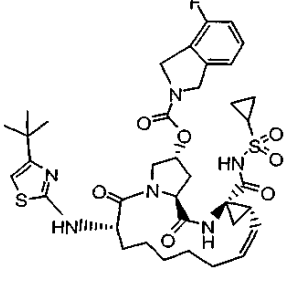
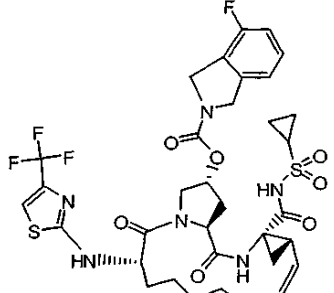
Соединение	Структура	^1H ЯМР / Хроматомасс-спектр
900		728.2 (ESI MH+)
901		790.3 (ESI MH+)
902		742.3 (ESI MH+)
903		758.2 (ESI MH+)
904		758.2 (ESI MH+)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
905		722.2 (ESI MH ⁺)
906		752.3 (ESI MH ⁺)
907		686.2 (ESI MH ⁺)
908		660.2 (ESI MH ⁺)
909		726.3 (ESI MH ⁺)
910		686.2 (ESI MH ⁺)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
911		740.3 (ESI MH ⁺)
912		716.3 (ESI MH ⁺)
913		ЖХМС:724.4
914		ЖХМС:746.2
915		ЖХМС:740.3

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
916		ЖХМС:716.3
917		ЖХМС:790.3
918		ЖХМС:750.4
919		ЖХМС:700.3
920		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 0.80 (с, 9H), 0.80-1.54 (м, 14H), 1.67 (уш. с, 2H), 1.94 (т, 1H), 2.19 (д, 2H), 2.45-2.48 (м, 1H), 2.53-2.60 (м, 2H), 2.89-2.93 (м, 1H), 3.41 (уш.с, 1H), 3.85 (дд, 2H), 4.54-4.83 (м, 5H), 5.01 (т,

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
		1H), 5.46 (с, 1H), 5.72 (к, 1H), 6.93-7.06 (м, 3H), 10.15 (с, 1H); ЖХМС (APCI+): 702.5
921		MC m/z 714 (APCI+, M+1)
922		MC m/z 717.2 (APCI-, M-1)
923		MC m/z 689.2 (APCI-, M-1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
924		MC m/z 713.3 (APCI-, M-1)
925		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон); 1.00-1.04 (м, 3H), 1.13 (м, 12H), 1.25-1.95 (м, 12H), 2.45 (м, 2H), 2.92 (м, 1H), 4.1 (м, 1H), 4.42 (м, 1H), 4.54-4.66 (м, 4H), 4.72 (с, 1H), 4.99-5.04 (м, 1H), 5.58 (м, 1H), 5.70 (м, 1H), 5.92 (д, 1H), 7.05-7.13 (м, 2H), 7.22 (д, 1H), 7.38 (д, 1H). MC m/z 769.3 (APCI-, M-1)
926		MC m/z 781.2 (APCI-, M-1)

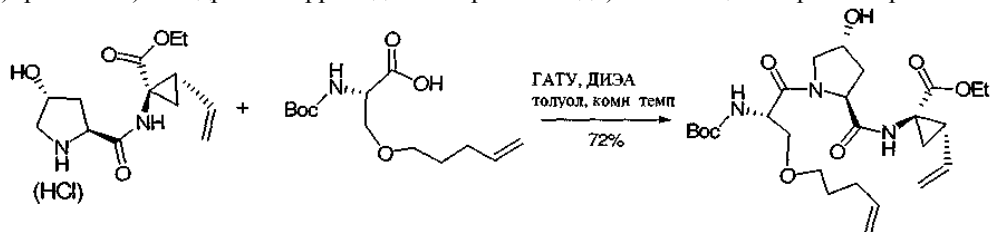
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
927		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон); 0.99-1.04 (м, 3H), 1.10-1.15 (м, 3H), 1.26-1.94 (м, 12H), 2.36-2.42 (м, 1H), 2.90-2.94 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 4.09-4.12 (м, 1H), 4.18-4.30 (м, 2H), 4.40-4.44 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 4.80-4.88 (м, 1H), 4.99-5.04 (м, 1H), 5.71-5.74 (м, 2H), 6.79 (с, 1H), 6.88 (д, 1H), 6.97-7.04 (м, 1H), 7.06-7.14 (м, 2H), 7.31 (м, 2H), 7.63-7.66 (м, 2H). MS m/z 789.3 (APCI-, M-1)
928		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон); 0.72 (м, 3H), 0.87-0.94 (м, 3H), 1.19-1.91 (м, 12H), 2.21-2.27 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.58-2.66 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 4.36 (м, 2H), 4.56-4.66 (м, 3H), 4.94 (уш.с, 1H), 5.39 (м, 2H), 5.52 (м, 1H), 7.01-7.20 (м, 3H), 7.29-7.37 (м, 3H), 7.59 (д, 2H). MS m/z 803.4 (APCI-, M-1)
929		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ацетон); 0.87 (м, 3H), 1.01 (м, 3H), 1.11-2.01 (м, 12H), 2.36-2.45 (м, 1H), 2.88-2.95 (м, 1H), 3.91 (м, 1H), 4.09-4.60 (м, 5H), 4.79-4.87 (м, 1H), 5.00-5.05 (м, 1H), 5.67-5.76 (м, 2H), 6.78 (д, 1H), 6.88 (д, 1H), 6.99-7.33 (м, 6H), 7.61-7.69 (м, 2H). MS m/z 805.3 (APCI-, M-1)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел X.

Соединения, описанные в данном разделе и представленные в табл.8, могут быть синтезированы, как представлено ниже на схемах 8-10.

Следующее описание и проведение экспериментов к схеме 8 для синтеза соединений 1020 и 1022 являются примером соединений с 8-окса замещением.

Стадия 1. Синтез (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(пент-4-енилокси)пропаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилат (8b)

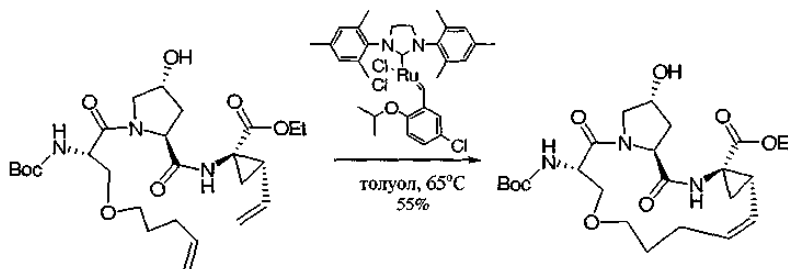


К смеси гидрохлорида (1R,2S)этил-1-((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (WO 2005095403) (0.770 г, 2.45 ммоль), (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(пент-4-енилокси)пропановой кислоты (WO 2004094452) (0.68 г, 2.50 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфата ГАТУ (1.025 г, 2.696 ммоль) в

толуоле (18 мл) и ацетонитриле ACN (2 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (плотность 0.742) (1.281 мл, 7.352 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавили этилацетат (30 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделили и промыли соевым раствором, высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(пент-4-енилокси)пропаноил)-4-гидрокси-2-винилциклопропан-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.92 г, 71.7%).

МС: Рассчитано: 523; Найдено: $[M+H]^+$ 524.

Стадия 2. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилата (8c)

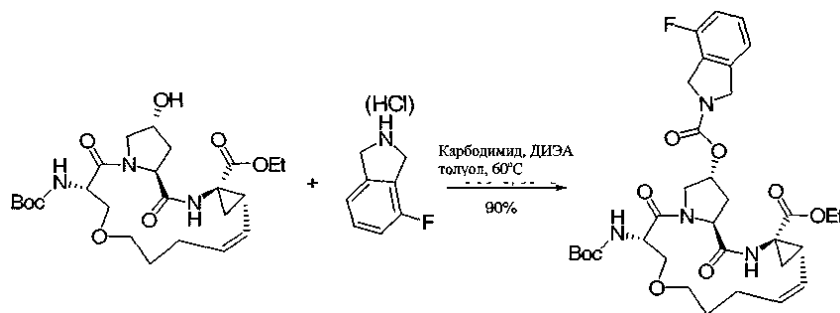


(1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(пент-4-енилокси)пропаноил)-4-гидрокси-2-винилциклопропан-карбоксилат (0.922 г, 1.76 ммоль) в толуоле (176 мл) дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. (5-Хлор-2-изопропоксибензилиден)(1,3-димезитилимидазолидин-2-ил)рутений(V) хлорид (0.0233 г, 0.0352 ммоль) добавили к смеси и смесь нагрели до 68°C (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.48 г, 55%).

МС: Рассчитано: 495; Найдено: $[M+H]^+$ 496.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 7.95 (с, 1H), 6.73 (д, J=8 Гц, 1H), 5.51 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 5.16 (д, J=4.0 Гц, 1H), 4.34 (м, 1H), 3.31 (м, 2H), 3.98 (м, 2H), 3.68 (м, 1H), 3.57 (м, 2H), 3.51 (м, 1H), 3.39 (м, 2H), 2.25-1.90 (м, 5H), 1.60 (м, 2H), 1.48 (м, 1H), 1.31 (с, 9H), 1.22 (м, 1H), 1.08 (т, J=7.2 Гц, 3H).

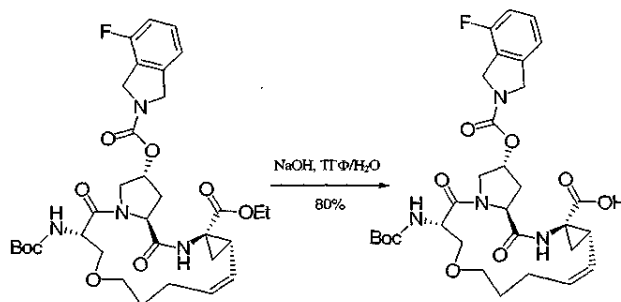
Стадия 3. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилата (8d)



К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилату (0.14 г, 0.28 ммоль) в толуоле (5 мл) добавили ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (0.060 г, 0.37 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.25 мл, 1.41 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида 4-фторизоиндолина (0.16 г, 0.5650 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 6 ч. Растворитель удалили. Осадок распределили между двумя слоями этилацетата (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.17 г, 90%).

МС: Рассчитано: 658; Найдено: $[M+H]^+$ 659.

Стадия 4. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоновой кислоты (8e).

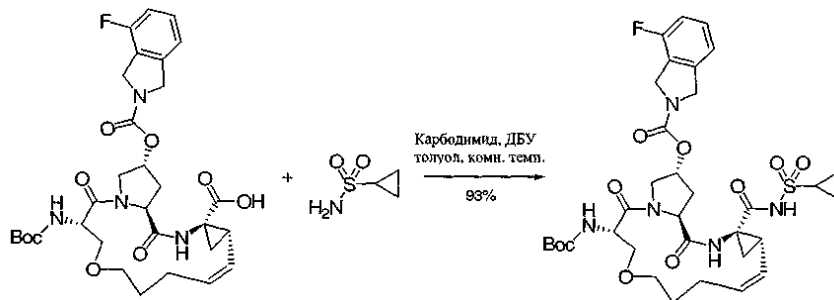


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоксилату (0.16 г, 0.25 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 0.1н. раствор NaOH (6.22 мл, 0.62 ммоль) в H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Водный слой проэкстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоновую кислоту в виде белого осадка (0.13 г, 80%).

МС: Рассчитано: 630; Найдено: [M+H]⁺ 631.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 12.33 (с, 1H), 8.05 (д, J=19.6 Гц, 1H), 7.32 (м, 1H), 7.05-7.17 (м, 2H), 6.91 (м, 1H), 5.49 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 5.25 (с, 1H), 4.63 (с, 4H), 4.42 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 4.07 (м, 1H), 3.77 (м, 1H), 3.60 (м, 1H), 3.44 (м, 2H), 2.13-2.30 (м, 4H), 1.46-1.55 (м, 3H), 1.38 (м, 1H), 1.26 (м, 1H), 1.13-1.14 (м, 10H).

Стадия 5. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1020)

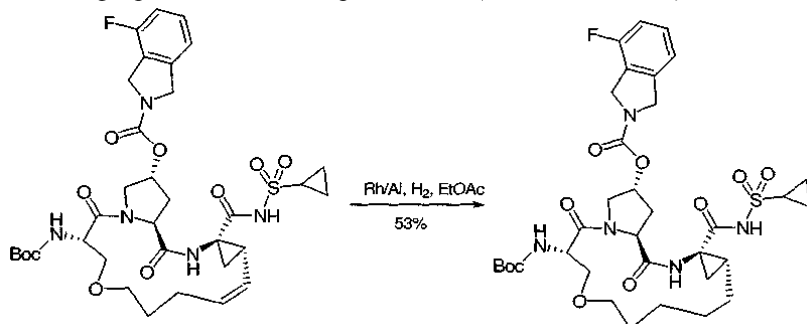


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонил-окси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-14a-карбоновой кислоте (0.085 г, 0.13 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (0.028 г, 0.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавили циклопропансульфонамид (0.029 г, 0.24 ммоль) с последующим добавлением 7,11-диазабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (0.036 мл, 0.24 ммоль). Реакционную массу затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавили воду (5 мл) и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Смесь проэкстрагировали этилацетатом (20 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.092 г, 93%).

МС: Рассчитано: 733; Найдено: [M+H]⁺ 734.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 11.20 (с, 1H), 8.28 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.12-7.20 (м, 2H), 7.00 (м, 1H), 5.57 (м, 1H), 5.35 (м, 1H), 5.16 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.41 (м, 2H), 4.15 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 3.62 (м, 1H), 3.45 (м, 1H), 3.31 (м, 1H), 2.91 (м, 1H), 2.33 (м, 4H), 1.68 (м, 2H), 1.49 (м, 3H), 1.11-1.26 (м, 14H).

Стадия 6. Синтез (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1022)



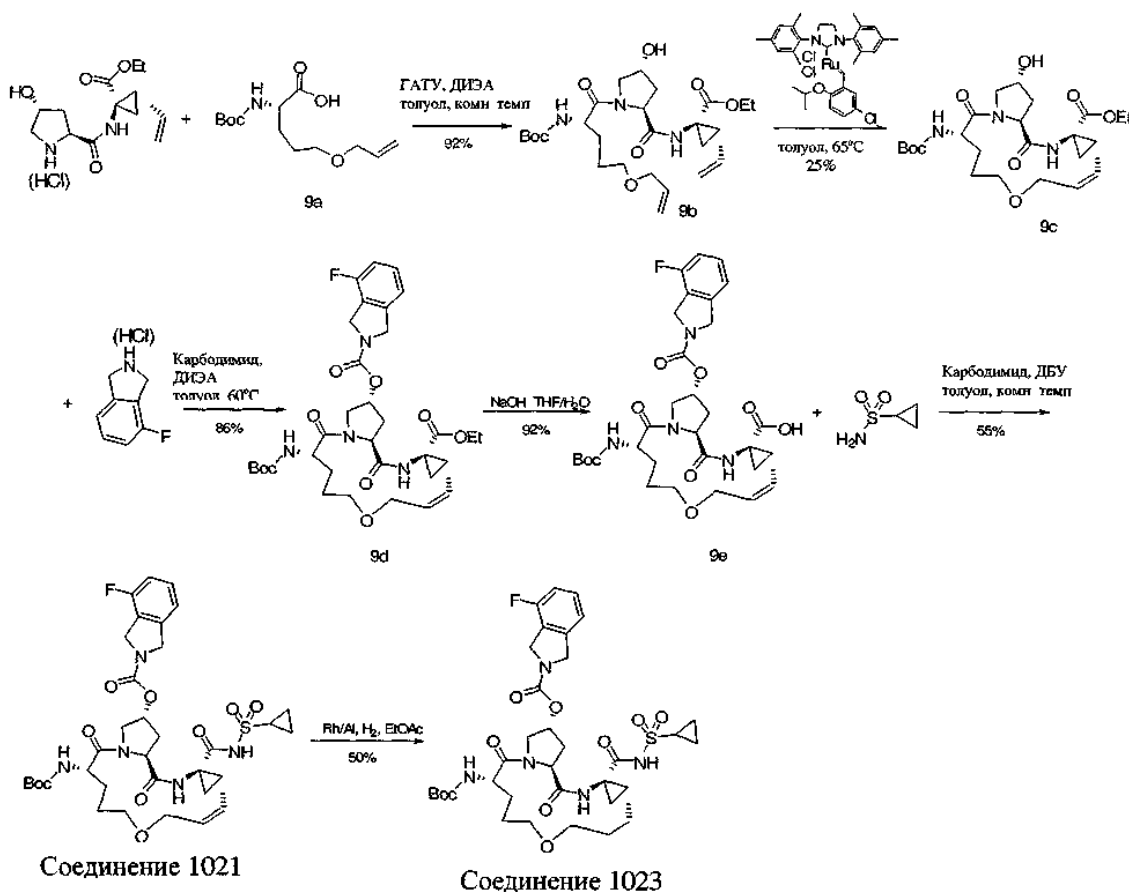
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-Бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (0.028 г, 0.038 ммоль) и Rh/Al (5%) (0.0079 г, 0.0038 ммоль) в этилацетате (5 мл) поместили в среду водорода, давление 1 атм, и перемешивали в течение 16 ч. Добавили воду (3 мл) и насыщенный раствор гидросульфата калия (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделили и водную фазу проэкстрагировали этилацетатом (10 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:4) с получением (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1H-циклопропа(i)пирроло[1,2-e][1,5,8]оксадиаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (0.015 г, 53%).

МС: Рассчитано: 735; Найдено: $[M+H]^+$ 736.

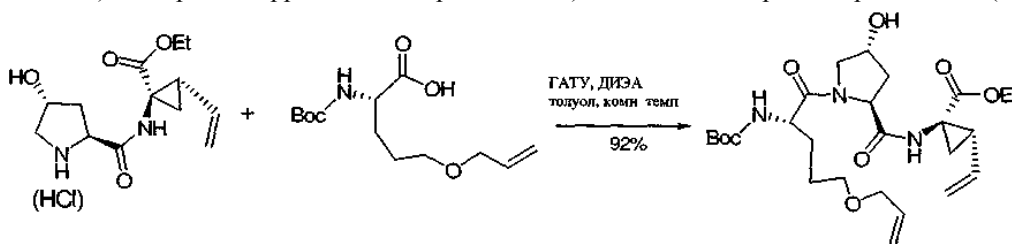
^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9.65 (с, 1H), 7.22-7.28 (м, 2H), 6.96-7.08 (м, 2H), 5.55 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 4.74-4.69 (с, 4H), 4.54 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 3.84 (м, 1H), 3.77 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.55 (м, 1H), 3.47 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.65 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.06-1.68 (м, 25H).

Следующее описание и проведение экспериментов к схеме 9 для синтеза соединений 1021 и 1023 являются примером соединений с 10-окса замещением.

Схема 9



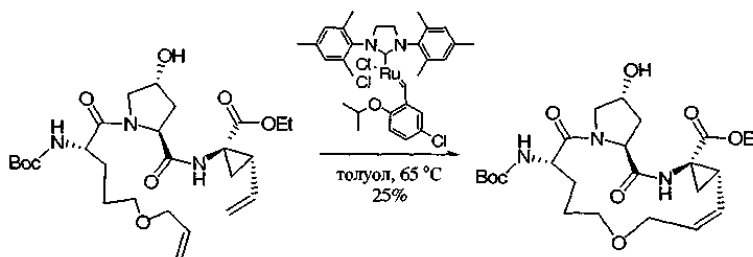
Стадия 1. Синтез (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(аллилокси)-2-(трет-бутоксикарбонил-амино)пентаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (9b)



К смеси гидрохлорида (1R,2S)этил-1-((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (WO 2005095403) (2.44 г, 7.76 ммоль), (S)-5-(аллилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентановой кислоты (WO 2004094452) (2.02 г, 7.39 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфата HATU (3.09 г, 8.13 ммоль) в толуоле (36 мл) и ацетонитриле ACN (4 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (2.58 мл, 14.78 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавили этилацетат (30 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделили и промыли солевым раствором, высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(аллилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата в виде белого твердого осадка (3.55 г, 92%).

МС: Рассчитано: 523; Найдено: $[M+H]^+$ 524.

Стадия 2. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(e)пирроло[2,1-i][1,7,10]-оксадиазапентадецин-14a-карбоксилата (9c)

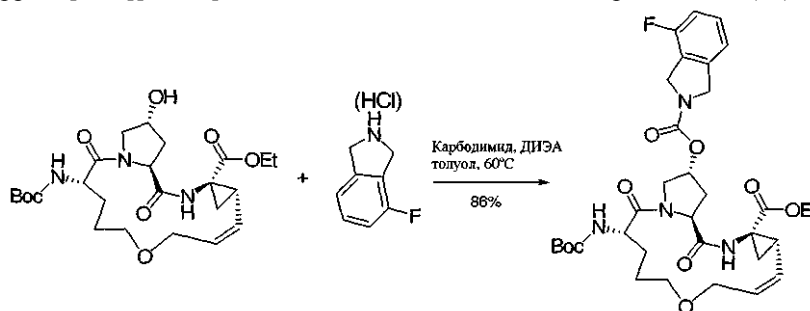


(1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(аллилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилат (3.55 г, 6.78 ммоль) в толуоле (750 мл) дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси добавили (5-хлор-2-изопропоксибензилиден)(1,3-димезитилимидазолидин-2-ил)рутений(V) хлорид (0.090 г, 0.14 ммоль) и смесь нагрели до 68°C (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат:MeOH метанол=40:1) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(e)пирроло[2,1-i][1,7,10]оксадиазапентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.84 г, 25%).

МС: Рассчитано: 495; Найдено: $[M+H]^+$ 496.

^1H ЯМР (400 МГц, δ -DMSO) δ 8.42 (с, 1H), 6.89 (д, J=7.6 Гц, 1H), 5.48-5.60 (м, 2H), 5.10 (д, J=3.6 Гц, 1H), 4.41 (с, 1H), 4.27 (м, 2H), 4.17 (м, 1H), 4.02 (м, 2H), 3.72 (м, 2H), 3.62 (м, 1H), 3.35 (м, 1H), 3.28 (м, 1H), 2.42 (м, 1H), 1.98 (м, 2H), 1.78 (м, 1H), 1.62 (м, 1H), 1.52 (м, 2H), 1.42 (м, 2H), 1.36 (с, 9H), 1.13 (т, J=7.2 Гц, 3H).

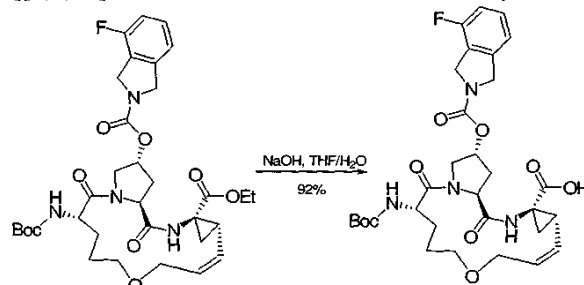
Стадия 3. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоксилата (9d)



К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]-оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоксилату (0.15 г, 0.31 ммоль) в толуоле (5 мл) добавили ди(1Н-имидазол-1-ил) метанон (0.066 г, 0.40 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.27 мл, 1.55 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида 4-фторизоиндолина (0.17 г, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Растворитель удалили. Осадок распределили между двумя слоями этилацетата (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоксилата в виде белого осадка (0.18 г, 86%).

МС: Рассчитано: 658; Найдено: $[M+H]^+$ 659.

Стадия 4. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-10-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоновой кислоты (9е).

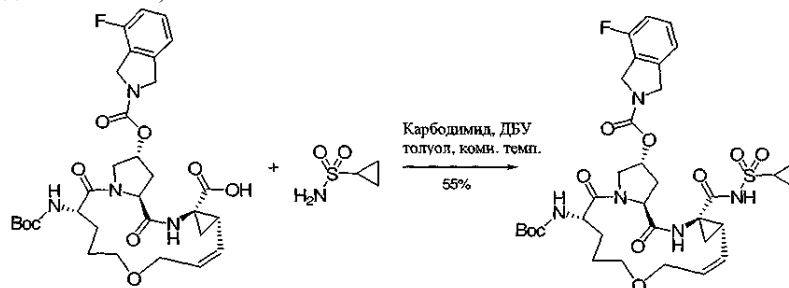


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоксилата (0.18 г, 0.27 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 0.1н. раствор NaOH (6.64 мл, 0.62 ммоль) в H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфатом калия до pH 2~3. Водный слой проэкстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоновую кислоту в виде белого осадка (0.15 г, 92%).

МС: Рассчитано: 630; Найдено: $[M+H]^+$ 631.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 12.29 (с, 1H), 8.59 (д, J=13.2 Гц, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 3H), 5.59 (м, 1H), 5.50 (м, 1H), 5.30 (с, 1H), 4.66 (с, 4H), 4.51 (м, 1H), 4.41 (м, 1H), 4.23 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.37 (м, 2H), 2.35 (м, 1H), 1.78 (м, 2H), 1.51 (м, 2H), 1.37 (м, 2H), 1.24 (м, 2H), 1.08 и 1.09 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1021)

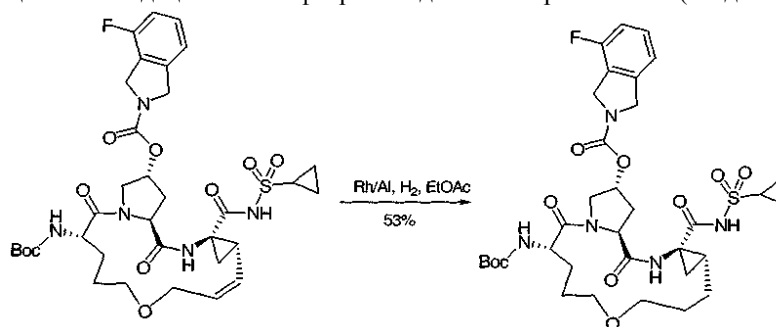


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-14а-карбоновой кислоте (0.10 г, 0.16 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили ди(1Н-имидазол-1-ил)метанон (0.036 г, 0.22 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавили циклопропансульфонамид (0.035 г, 0.29 ммоль) с последующим добавлением 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (0.043 мл, 0.29 ммоль). Реакционную массу затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавили воду (5 мл) и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Смесь проэкстрагировали этилацетатом (20 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.064 г, 55%).

МС: Рассчитано: 733; Найдено: $[M+H]^+$ 734.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.14 (с, 1H), 8.68 и 8.59 (с, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.08-7.25 (м, 3H), 5.64 (м, 1H), 5.30 (м, 2H), 4.67 (с, 4H), 4.43 (м, 2H), 4.27 (м, 1H), 3.95 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.52 (м, 1H), 3.37 (м, 2H), 2.91 (м, 1H), 2.36 (м, 2H), 2.28 (м, 2H), 1.79 (м, 1H), 1.52-1.70 (м, 3H), 1.24 (м, 2H), 1.19 (м, 1H), 1.01-1.19 (м, 11H).

Стадия 6. Синтез (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1023)



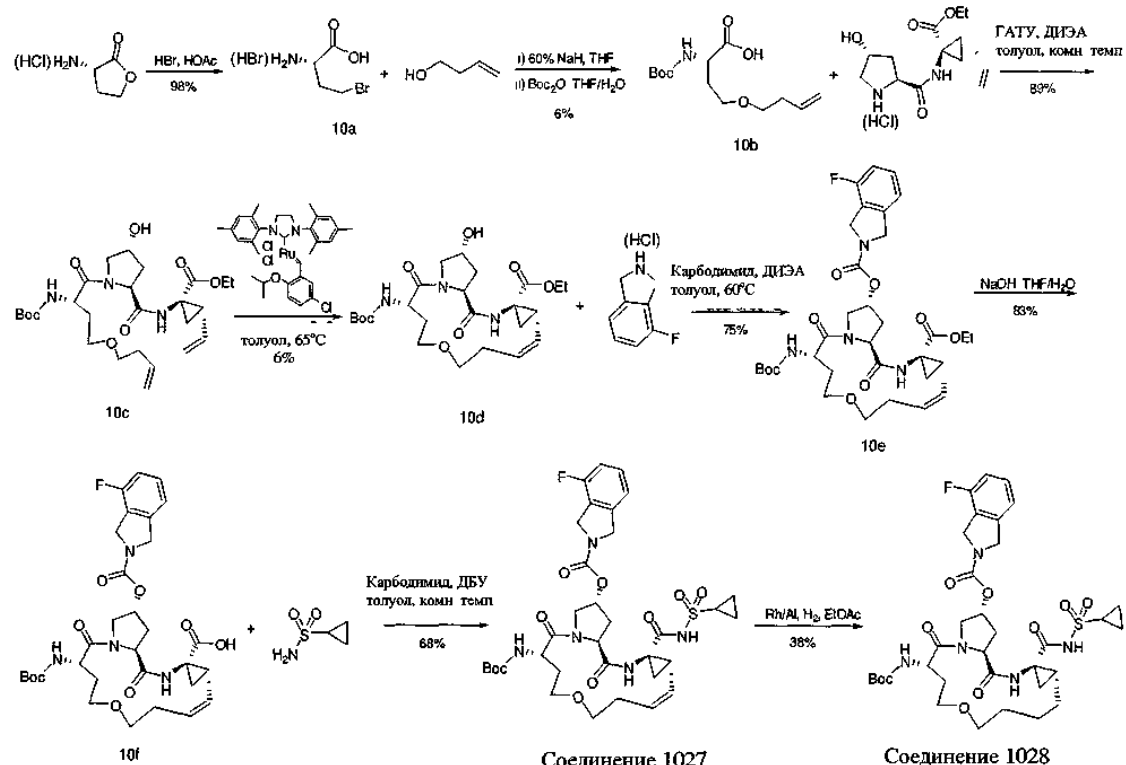
(2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-Бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (0.022 г, 0.030 ммоль) и Rh/Al (5%) (0.0062 г, 0.0030 ммоль) в этилацетате (5 мл) поместили в среду водорода, давление 1 атмосфера, и перемешивали в течение 16 ч. Добавили воду (3 мл) и насыщенный раствор гидросульфата калия (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделили и водную фазу проэкстрагировали этилацетатом (10 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:4) с получением (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1Н-циклопропа(е)пирроло[2,1-і][1,7,10]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (0.011 г, 50%).

МС: Рассчитано: 735; Найдено: $[M+H]^+$ 736.

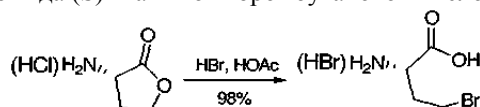
^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9.69 (с, 1H), 7.18 (м, 1H), 6.84-7.15 (м, 2H), 5.24 (м, 1H), 5.04 (м, 1H), 4.65 и 4.61 (с, 4H), 4.15 (м, 2H), 3.70 (м, 1H), 3.44 (м, 2H), 3.34 (м, 1H), 3.28 (м, 1H), 2.84 (м, 1H), 2.52 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.86 (м, 2H), 0.97-1.56 (м, 22H).

Следующее описание и проведение экспериментов к схеме 10 для синтеза соединений 1027 и 1028 являются примером соединений с 9-оксазамещением.

Схема 10



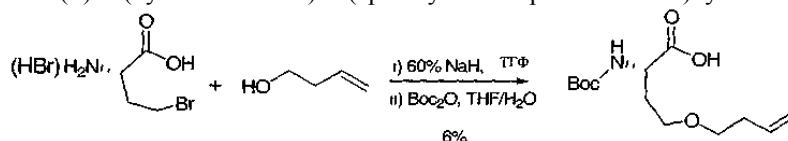
Стадия 1. Синтез гидробромида (S)-2-амино-4-бромбутановой кислоты (10a)



Гидрохлорид (S)-3-аминодигидрофуран-2(3H)-она (10.30 г, 74.87 ммоль) в 58 мл 30% HBr по весу в HOAc перемешивали при 65°C в течение 30 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и полученный осадок суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире МТБЭ (200 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок собрали фильтрацией и промыли метил-трет-бутиловым эфиром МТБЭ (200 мл) и высушили с получением гидробромида (S)-2-амино-4-бромбутановой кислоты в виде белого осадка (19.33 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 8.37 (с, 3H), 4.01 (м, 1H), 3.65 (м, 2H), 2.33 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез (S)-4-(бут-3-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (10b)

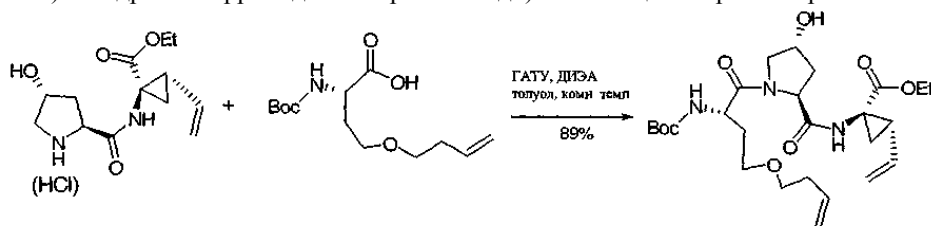


К бут-3-ен-1-олу (98.2 мл, 1141.0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили частями NaH (27.4 г, 684.6 ммоль). Когда выделение водорода прекратилось, добавили гидробромид (S)-2-амино-4-бромбутановой кислоты (15.0 г, 57.1 ммоль) за один раз. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавили воду (100 мл) и весь растворитель удалили. Еще раз добавили воду (200 мл) и смесь проэкстрагировали эфиром (400 мл). Водный слой подкислили до pH 3 и проэкстрагировали этилацетатом (2×200 мл), высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=3:1) с получением (S)-4-(бут-3-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты в виде бледно-желтого масла (1.0 г, 6%).

МС: Рассчитано: 273; Найдено: [M-H]⁺ 272.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 12.44 (с, 1H), 7.01 (д, J=8.0 Гц, 1H), 5.81 (м, 1H), 5.03 (м, 2H), 3.97 (м, 1H), 3.41 (м, 4H), 2.25 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.73 (м, 1H), 1.38 (с, 9H).

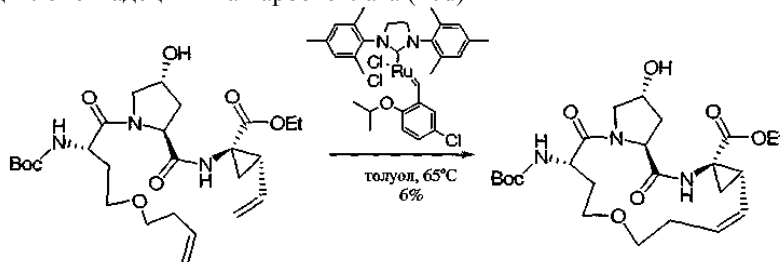
Стадия 3. Синтез (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(бут-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбонил-амино)бутаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (10c)



К смеси гидрохлорида (1R,2S)этил-1-((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (WO 2005095403) (1.21 г, 3.84 ммоль), (S)-4-(бут-3-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (1.00 г, 3.66 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфата ГТУ (1.53 г, 4.03 ммоль) в толуоле (18 мл) и ацетонитриле ACN (2 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (1.28 мл, 4.03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавили этилацетат (30 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделили и промыли солевым раствором, высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(бут-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата в виде белого твердого осадка (1.7 г, 89%).

МС: Рассчитано: 523; Найдено: $[M+H]^+$ 524.

Стадия 4. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазапентадецин-14a-карбоксилата (10d)

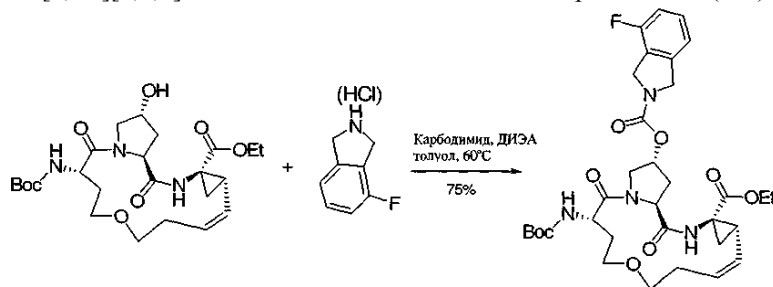


(1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(бут-енилокси)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилат (1.70 г, 3.25 ммоль) в толуоле (450 мл) дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. (5-хлор-2-изопропоксибензилиден)(1,3-димезитилимидазолидин-2-ил)рутений(V) хлорид (0.043 г, 0.065 ммоль) добавили к смеси и смесь нагрели до 68°C (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазапентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.10 г, 6%).

МС: Рассчитано: 495; Найдено: $[M+H]^+$ 496.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 8.76 (с, 1H), 6.73 (д, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.36-5.49 (м, 2H), 5.11 (д, $J=3.6$ Гц, 1H), 4.41 (с, 1H), 4.31 (м, 1H), 4.21 (м, 1H), 3.99 (м, 2H), 3.61 (м, 2H), 3.43 (м, 2H), 3.36 (м, 2H), 2.43 (м, 1H), 2.22 (м, 2H), 1.87-2.01 (м, 3H), 1.79 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 1.52 (м, 1H), 1.36 (с, 9H), 0.86 (т, $J=7.6$ Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазапентадецин-14a-карбоксилата (10e)

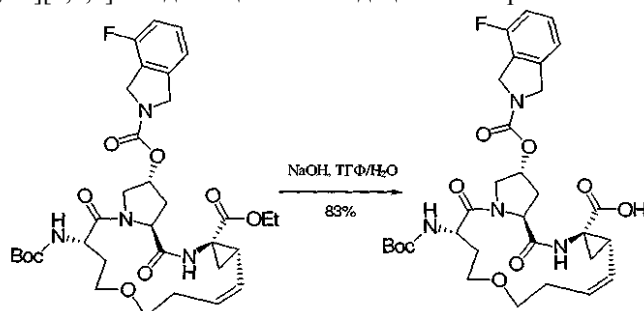


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиаза-

циклопентадецин-14а-карбоксилата (0.096 г, 0.19 ммоль) в толуоле (5 мл) добавили ди(1Н-имидазол-1-ил) метанон (0.041 г, 0.25 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.17 мл, 0.99 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида 4-фторизоиндолина (0.11 г, 0.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Растворитель удалили. Осадок распределили между двумя слоями этилацетата (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aR,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-14а-карбоксилата в качестве белого осадка (0.096 г, 75%).

МС: Рассчитано: 658; Найдено: $[M+H]^+$ 659.

Стадия 6. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-14а-карбоновой кислоты (10f)

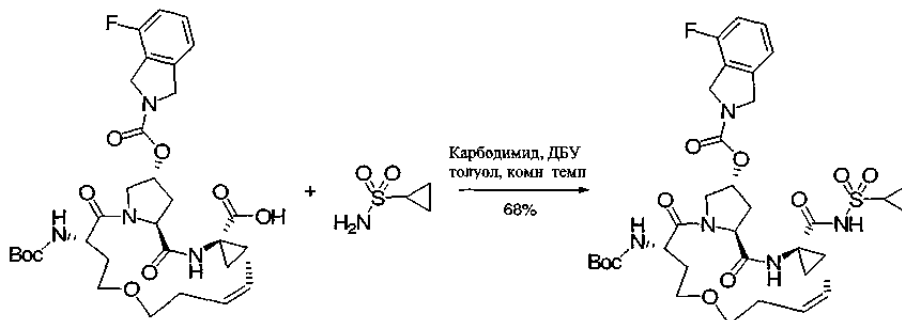


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонил-окси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-14а-карбоксилату (0.093 г, 0.14 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 0.1н. раствор NaOH (3.53 мл, 0.35 ммоль) в H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Водный слой проэкстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-14а-карбоновую кислоту в виде белого осадка (0.074 г, 83%).

МС: Рассчитано: 630; Найдено: $[M+H]^+$ 631.

¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 12.25 (с, 1Н), 8.77 (с, 1Н), 7.37 (м, 1Н), 7.07-7.21 (м, 3Н), 5.34-5.44 (м, 2Н), 5.29 (с, 1Н), 4.67 (с, 4Н), 4.44 (м, 1Н), 4.20 (м, 1Н), 3.95 (м, 1Н), 3.68 (м, 1Н), 3.50 (м, 1Н), 3.43 (м, 2Н), 3.32 (м, 1Н), 2.39 (м, 1Н), 2.33 (м, 2Н), 2.16 (м, 2Н), 1.85 (м, 1Н), 1.74 (м, 1Н), 1.53 (м, 1Н), 1.50 (м, 1Н), 1.23 и 0.96 (с, 9Н).

Стадия 7. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропил-сульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1027)



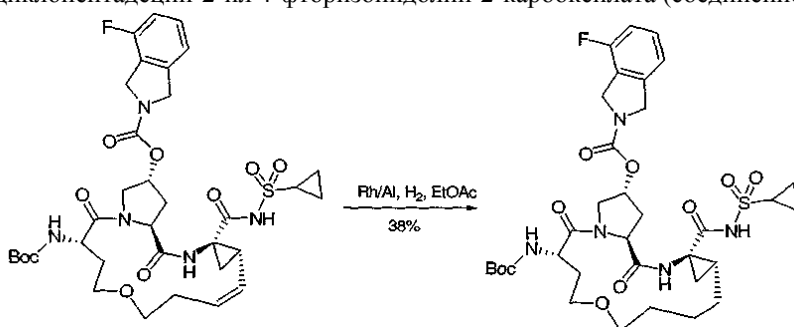
К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонил-окси)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1Н-циклопропа(ј)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаацклопентадецин-14а-карбоновой кислоте (0.072 г, 0.11 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили ди(1Н-имидазол-1-ил)метанон (0.024 г, 0.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавили циклопропансульфонамид (0.021 г, 0.17 ммоль) с

последующим добавлением 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (0.043 мл, 0.29 ммоль). Реакционную массу затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавили воду (5 мл) и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Смесь проэкстрагировали этилацетатом (20 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.057 г, 68%).

МС: Рассчитано: 733; Найдено: $[M+H]^+$ 734.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 9.03 (д, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.11-7.33 (м, 3H), 5.46 (м, 1H), 5.30 (с, 1H), 5.23 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.42 (м, 1H), 4.28 (м, 1H), 3.95 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.56 (м, 1H), 3.41 (м, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.26 (м, 1H), 2.91 (м, 1H), 2.18-2.40 (м, 5H), 1.92 (м, 1H), 1.75 (м, 1H), 1.61 (м, 2H), 1.00-1.28 (м, 13H).

Стадия 8. Синтез (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1028)

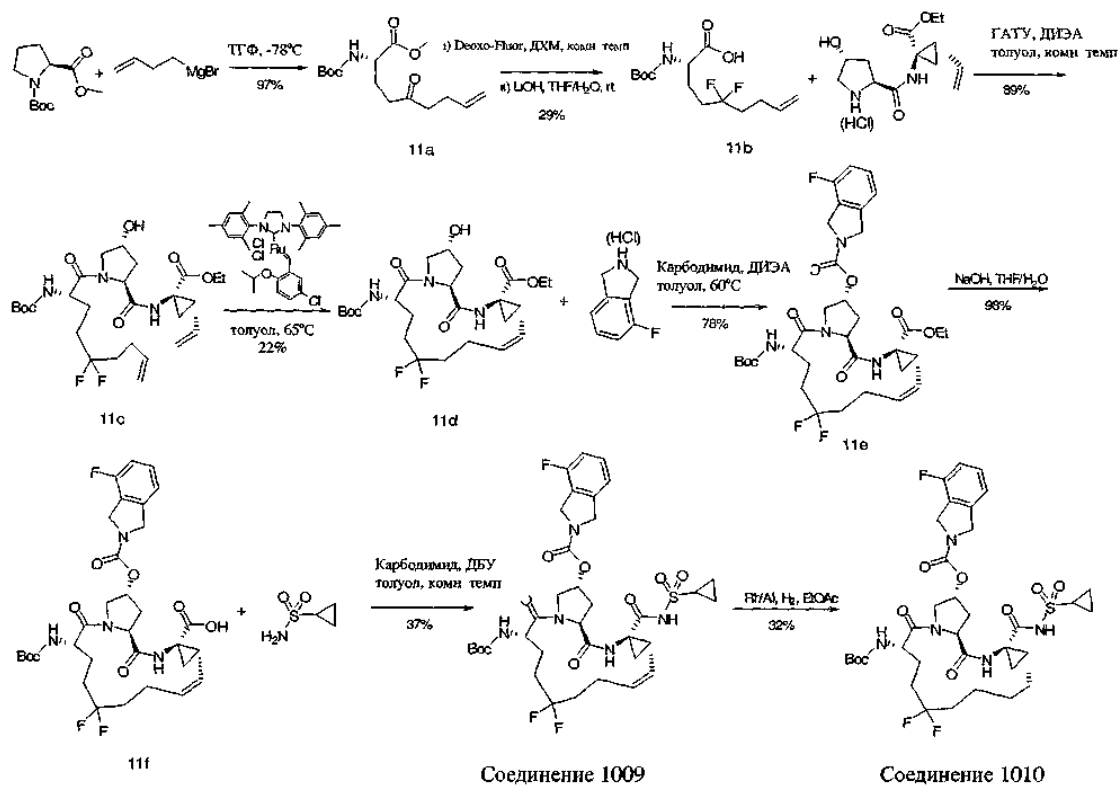


(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-тетрадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (0.037 г, 0.050 ммоль) и Rh/Al (5%) (0.0021 г, 0.010 ммоль) в этилацетате (5 мл) поместили в среду водорода, давление 1 атмосфера, и перемешивали в течение 16 ч. Добавили воду (3 мл) и насыщенный раствор гидросульфата калия (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделили и водную фазу проэкстрагировали этилацетатом (10 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:4) с получением (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксогексадекагидро-1H-циклопропа(j)пирроло[1,2-f][1,6,9]оксадиазаациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (0.014 г, 38%).

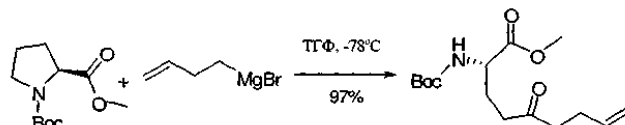
МС: Рассчитано: 735; Найдено: $[M+H]^+$ 736.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 11.08 (с, 1H), 8.79 (д, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 3H), 5.28 (м, 1H), 4.66 (с, 4H), 4.41 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.42-3.47 (м, 2H), 2.97 (м, 1H), 0.79-2.38 (м, 28H).

Схема 11



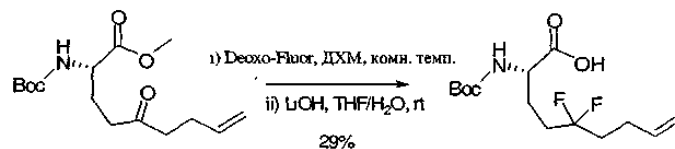
Стадия 1. Синтез (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксонон-8-еноата (11a)



К (S)-1-трет-бутил 2-метил 5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилату (1.00 г, 4.11 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили бут-3-енилмагния бромид (12.3 мл, 6.17 ммоль) в ТГФ при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1.5 ч и добавили 10% гидросульфат калия (20 мл). Реакционную смесь затем вылили в смесь солевого раствора (20 мл) и этилацетата ЕА (40 мл). Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=4:1) с получением (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксонон-8-еноата в виде бесцветного масла (1.12 г, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 7.23 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.79 (м, 1H), 4.93-5.03 (м, 2H), 3.92 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 2.48 (м, 4H), 2.20 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.69 (м, 1H), 1.38 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5-дифторнон-8-еноевой кислоты (11b)

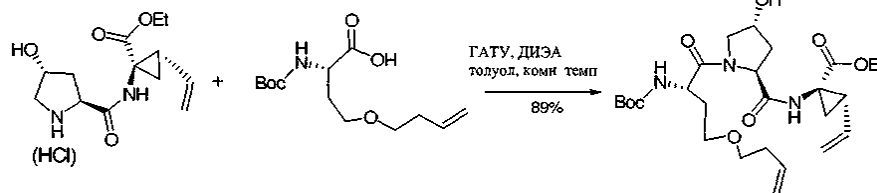


Раствор (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксонон-8-еноата (8.57 г, 28.63 ммоль) в дихлорметане ДХМ (10 мл) обработали Deoxo-Fluor (торговая марка эффективного фторирующего агента) (8.97 мл, 48.67 ммоль) при 0°C . Добавили этанол (0.33 мл, 5.725 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и проэкстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Органические слои объединили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок растворили в ТГФ (30 мл) и воде (30 мл). Добавили гидрат гидроксида лития (1.80 г, 42.94 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили эфир (200 мл). Водный слой отделили, подкислили насыщенным раствором гидросульфата натрия до pH 3, проэкстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=2:1) с получением (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5-дифторнон-8-еноевой кислоты в виде бледно-желтого масла (2.58 г, 29%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 12.58 (с, 1H), 7.17 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.83 (м, 1H), 4.98-5.10 (м, 2H),

3.91 (м, 1H), 2.16 (м, 2H), 1.71-1.97 (м, 6H), 1.38 (с, 9H).

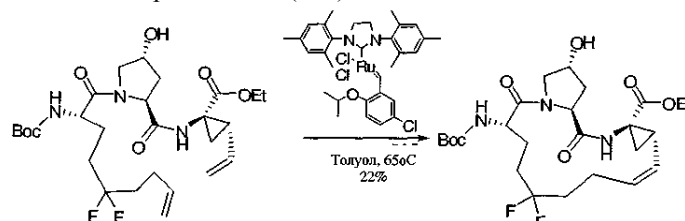
Стадия 3. Синтез (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5-дифтор-8-еноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (11с)



К смеси гидрохлорида (1R,2S)этил-1-((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (WO 2005095403) (0.30 г, 0.97 ммоль), (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5-дифтор-8-енойной кислоты (0.27 г, 0.88 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурион гексафторфосфата ГАТУ (0.37 г, 0.97 ммоль) в толуоле (9 мл) и ацетонитриле ACN (1 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (0.31 мл, 1.76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавили этилацетат (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделили и промыли солевым раствором, высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил-амино)-5,5-дифтор-8-еноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата в виде белого твердого осадка (0.53 г, 89%).

МС: Рассчитано: 557; Найдено: $[M+H]^+$ 558.

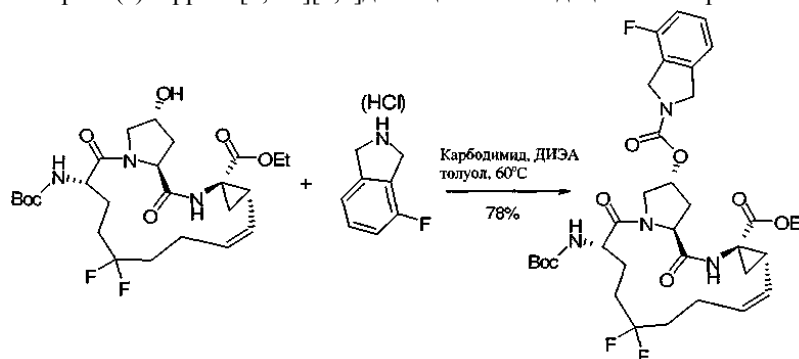
Стадия 4. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-гидрокси-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-14a-карбоксилата (11d)



(1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5-дифтор-8-еноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропан-карбоксилат (0.53 г, 0.78 ммоль) в толуоле (1300 мл) дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. (5-Хлор-2-изопропоксибензилиден)(1,3-димезитилимидазолидин-2-ил)рутений(V) хлорид (0.010 г, 0.016 ммоль) добавили к смеси и смесь нагрели до 68°C (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил-6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-гидрокси-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.090 г, 22%).

МС: Рассчитано: 529; Найдено: $[M+H]^+$ 530.

Стадия 5. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-14a-карбоксилата (11е)

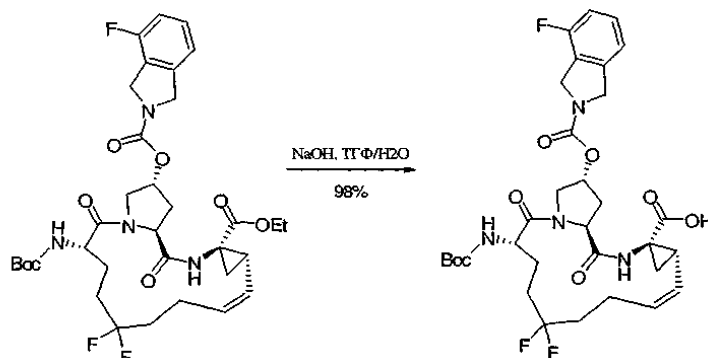


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-гидрокси-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]дизаациклопентадецин-14a-карбоксилата (0.088 г, 0.17 ммоль) в толуоле (5 мл) добавили ди(1Н-имидазол-1-ил)метанон (0.035 г, 0.22 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.15 мл, 0.83 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида 4-фторизоиндолина (0.93 г, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Растворитель удалили. Осадок распределили между двумя слоями этилацетата (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (0.090 г, 78%).

МС: Рассчитано: 692; Найдено: $[M+H]^+$ 693.

Стадия 6. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоновой кислоты (соединение 1006).

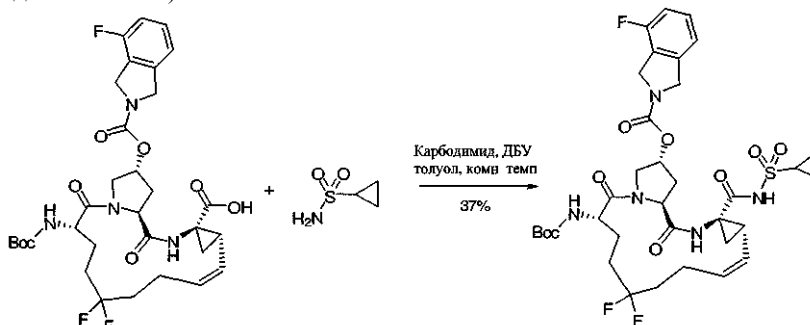


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-я][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоксилату (0.088 г, 0.13 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 0.1н. раствор NaOH (3.2 мл, 0.32 ммоль) в H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Водный слой проэкстрагировали этилацетатом (2×15 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоновой кислоты в виде белого осадка (0.083 г, 98%).

МС: Рассчитано: 664; Найдено: $[M+H]^+$ 665.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 12.14 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.05-7.15 (м, 3H), 5.43 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 5.25 (м, 1H), 4.61 (с, 4H), 4.35 (м, 1H), 4.22 (м, 1H), 3.98 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 2.07-2.27 (м, 4H), 1.85-2.03 (м, 3H), 1.65 (м, 2H), 1.42-1.50 (м, 3H), 1.02-1.18 (м, 10H).

Стадия 7. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9,9-дифтор-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1008)



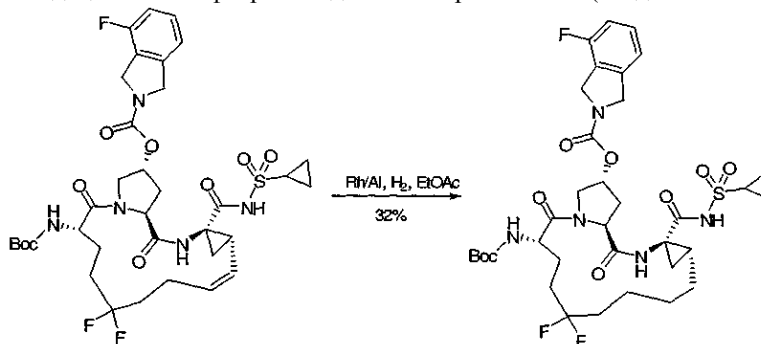
К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-9,9-дифтор-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоновой кислоте (0.079 г, 0.12 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили ди(1H-имидазол-1-ил)метанол (0.029 г, 0.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавили циклопропансульфонамид (0.025 г, 0.24 ммоль) с последующим добавлением 7,11-диазабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (0.036 мл, 0.24 ммоль). Реакционную

массу затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавили воду (5 мл) и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Смесь проэкстрагировали этилацетатом (20 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан: этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9,9-дифтор-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазаацетопентадец-ин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.034 г, 37%).

МС: Рассчитано: 767; Найдено: $[M+H]^+$ 768.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 9.07 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.11-7.25 (м, 3H), 5.58 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 5.18 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 4.03 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.40 (м, 1H), 2.22 (м, 1H), 1.99 (м, 4H), 1.61-1.71 (м, 4H), 0.98-1.24 (м, 16H).

Стадия 8. Синтез (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9,9-дифтор-5,16-диоксооктадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазаацетопентадец-ин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1010)

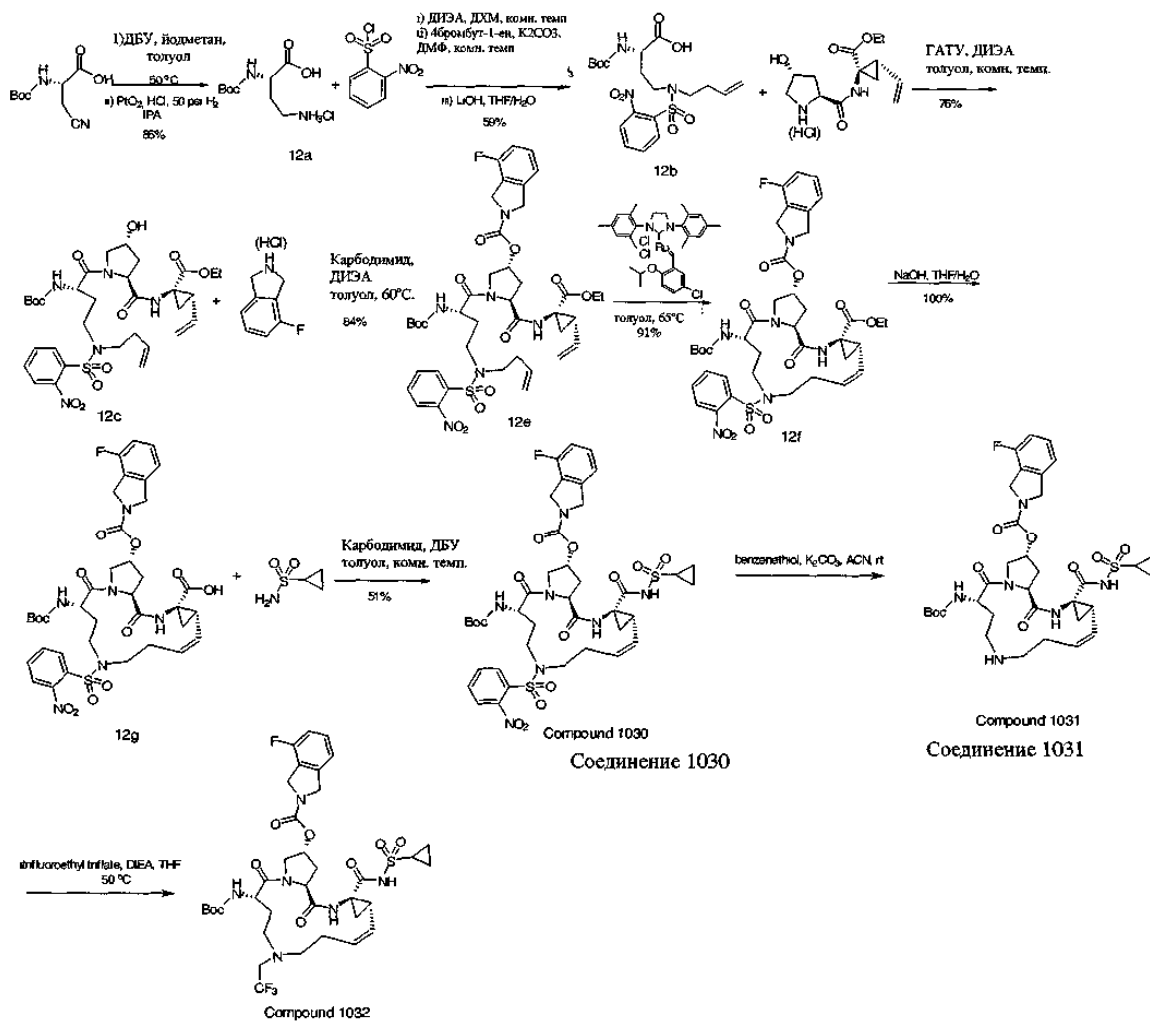


(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9,9-дифтор-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазаацетопентадец-ин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (0.075 г, 0.098 ммоль) и Rh/Al (5%) (0.020 г, 0.0098 ммоль) в этилацетате (10 мл) поместили в среду водорода, давление 1 атмосфера, и перемешивали в течение 16 ч. Добавили воду (3 мл) и насыщенный раствор гидросульфата калия (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органическую фазу отделили и водную фазу проэкстрагировали этилацетатом (10 мл), промыли солевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:4) с получением (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9,9-дифтор-5,16-диоксооктадекагидроциклопропа(е)пирроло[1,2-a][1,4]диазаацетопентадец-ин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (0.024 г, 32%).

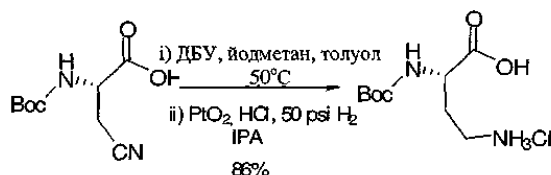
МС: Рассчитано: 769; Найдено: $[M+H]^+$ 770.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 11.21 (с, 1H), 9.08 (с, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.18 (м, 3H), 5.30 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.48 (м, 1H), 4.45 (м, 1H), 4.30 (м, 1H), 3.76 (м, 1H), 2.97 (м, 1H), 2.42 (м, 1H), 2.15 (м, 2H), 1.71-1.99 (м, 3H), 1.57 (м, 3H), 0.97-1.41 (м, 21H).

Схема 12



Стадия 1. Синтез гидрохлорида (S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (12a)



Йодметан (2.18 мл, 35.01 ммоль) добавили к смеси (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-цианопропановой кислоты (5.00 г, 23.34 ммоль) и ДБУ (3.67 мл, 24.51 ммоль) в толуоле (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 дней. Добавили воду (20 мл), насыщенный KHSO_4 (20 мл) и этилацетат (50 мл). Органический слой отделили, промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=2:1) с получением (S)-метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-цианопропаноата в виде белого твердого осадка (4.6 г, 86%).

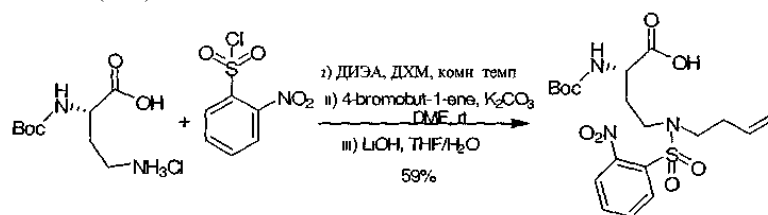
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.64 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.39 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 2.96 (дд, $J=16.8$ Гц и 5.1 Гц, 1H), 2.85 (дд, $J=16.8$ Гц и 5.2 Гц, 1H), 1.40 (с, 9H).

(S)-метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-3-цианопропаноат (0.85 г, 3.72 ммоль) растворили в холодном изопропиловом спирте ИПС (20 мл), содержащем концентрированную HCl (0.31 мл, 3.72 ммоль), и добавили PtO_2 (0.085 г, 0.37 ммоль). Смесь гидрогенизировали при 344,74 кПа в течение 2 ч и отфильтровали через целит. Фильтрат сконцентрировали с получением гидрохлорида (S)-4-амино-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты в виде белого твердого осадка (1.00 г, 100%).

МС: Рассчитано: 232; Найдено: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.99 (с, 3H), 7.17 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.16 (м, 1H), 3.32 (с, 3H), 2.80 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.38 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбонил-амино)бутановой кислоты (12b)



К (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(хлороамино)бутаноату (0.30 г, 1.12 ммоль) в дихлорметане ДХМ (10 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (0.43 мл, 2.46 ммоль) и 2-нитробензол-1-сульфонилхлорид (0.26 г, 1.17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее сконцентрировали, растворили в этилацетате (30 мл), который был промыт водой, насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором, и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(2-нитрофенилсульфонамидо)бутаноат в виде желтого осадка (0.42 г, 90%).

МС: Рассчитано: 417; Найдено: $[M+H]^+$ 418.

К смеси (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2-нитрофенил-сульфонамидо)бутаноат (0.42 г, 1.01 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавили K_2CO_3 (0.28 г, 2.01 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением 4-бромобут-1-ена (0.21 мл, 2.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавили воду (10 мл) и смесь проэкстрагировали эфиром (2×30 мл). Объединенные эфирные слои промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=2:1) с получением (S)-метил (трет-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноата в виде бледно-желтого осадка (0.32 г, 67%).

МС: Рассчитано: 471; Найдено: $[M+H]^+$ 472.

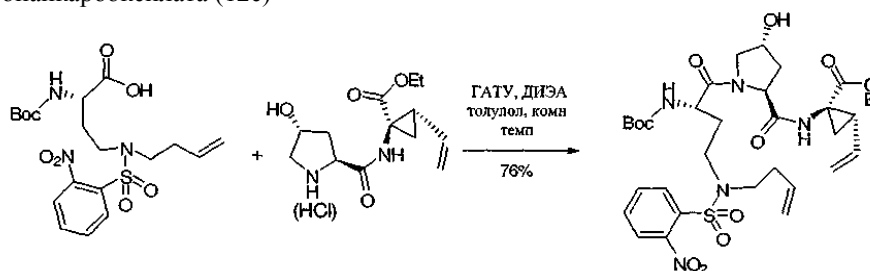
1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.98 (м, 2H), 7.85 (м, 2H), 7.38 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.50 (м, 1H), 5.04 (м, 2H), 3.99 (м, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.27 (м, 4H), 2.24 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.92 (м, 1H), 1.36 (с, 9H).

К (S)-метил 4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбонил)бутаноату (1.45 г, 3.08 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (5 мл) добавили $LiOH \cdot H_2O$ (0.32 г, 7.69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 3–4. Водный слой проэкстрагировали ЕА (20 мл), промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенил-сульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановую кислоту в виде коричневого осадка (1.38 г, 98%).

МС: Рассчитано: 457; Найдено: $[M+H]^+$ 458.

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12.57 (с, 1H), 7.99 (м, 2H), 7.86 (м, 2H), 7.19 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.68 (м, 1H), 5.02 (м, 2H), 3.89 (м, 1H), 3.22–3.40 (м, 4H), 2.25 (м, 2H), 1.90 (м, 1H), 1.80 (м, 1H), 1.38 (с, 9H).

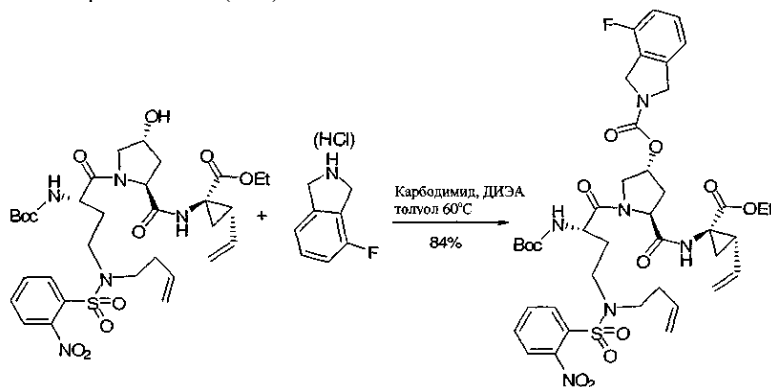
Стадия 3. Синтез (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (12c)



К смеси гидрохлорида (1R,2S)этил-1-((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата (WO 2005095403) (1.04 г, 3.32 ммоль), (S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (1.38 г, 3.02 ммоль) и О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфата ГАТУ (1.26 г, 3.32 ммоль) в толуоле (36 мл) и ацетонитриле АСН (4 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (2.05 мл, 6.03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавили этилацетат (50 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделили и промыли соевым раствором, высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (этилацетат) с получением (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамидо)-2-винил-циклопропанкарбоксилата в виде белого твердого осадка (1.63 г, 76%).

МС: Рассчитано: 707; Найдено: $[M+H]^+$ 708.

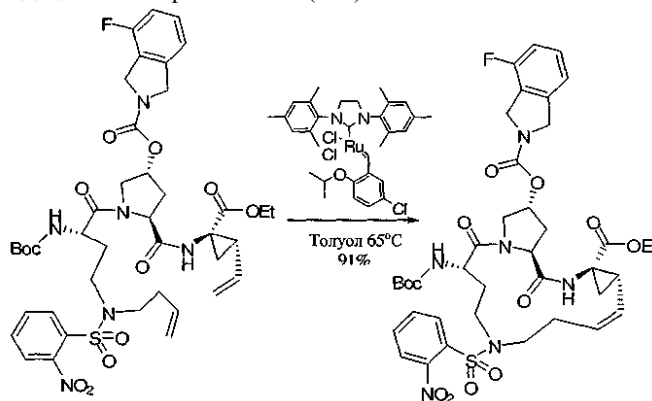
Стадия 4. Синтез (3R,5S)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-5-((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропилкарбамоил)пирролидин-3-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (12d)



К (1R,2S)этил 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-4-гидрокси-2-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилату (1.60 г, 2.26 ммоль) в толуоле (20 мл) добавили ди(1H-имидазол-1-ил) метанон (0.48 г, 2.94 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1.97 мл, 11.30 ммоль) с последующим добавлением гидрохлорида 4-фторизоиндолина (1.27 г, 4.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Растворитель удалили. Осадок распределили между двумя слоями этилацетата (20 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделили и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:2) с получением (3R,5S)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенил-сульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-5-((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилцикл опропилкарбамоил)пирролидин-3-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (1.65 г, 84%).

МС: Рассчитано: 870; Найдено: $[M+H]^+$ 871.

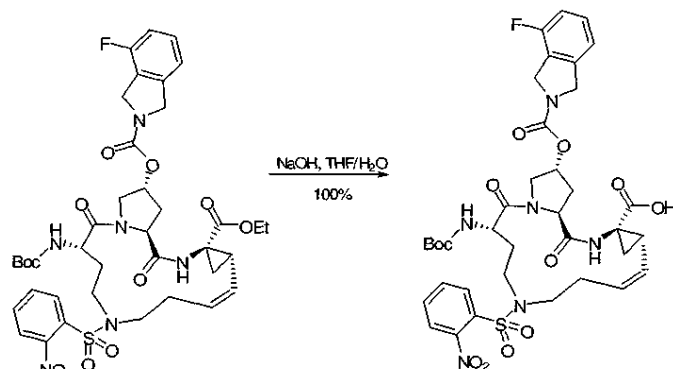
Стадия 5. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(n)пирроло[2,1-c][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоксилата (12e)



(3R,5S)-1-((S)-4-(N-(бут-3-енил)-2-нитрофенилсульфонамидо)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноил)-5-((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил-карбамоил)пирролидин-3-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат (1.65 г, 1.89 ммоль) в толуоле (400 мл) дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. (5-Хлор-2-изопропоксибензилиден)(1,3-димезитилимидазолидин-2-ил)рутений(V) хлорид (0.025 г, 0.038 ммоль) добавили к смеси и смесь нагрели до 68°C (масляная баня) и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан:этилацетат=1:1) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(n)пирроло[2,1-c][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоксилата в виде белого осадка (1.45 г, 91%).

МС: Рассчитано: 842; Найдено: $[M+H]^+$ 843.

Стадия 6. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоновой кислоты (12f).

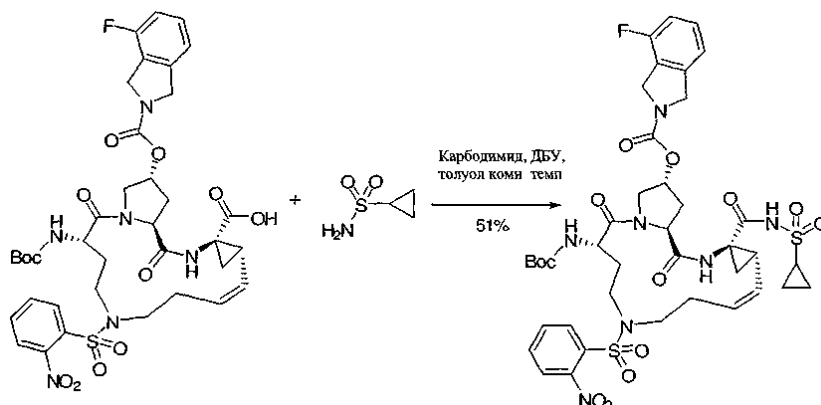


К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)этил 6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоксилату (1.45 г, 1.72 ммоль) в ТГФ (22 мл) добавили 0.4н. раствор NaOH (10.8 мл, 4.30 ммоль) в H₂O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней. Добавили воду (5 мл) и эфир (15 мл). Водный слой отделили и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Водный слой проэкстрагировали этил ацетатом (2×30 мл), промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоновую кислоту в виде белого осадка (1.40 г, 99%).

МС: Рассчитано: 814; Найдено: [M+H]⁺ 815.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 11.24 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.01 (м, 2H), 7.86 (м, 2H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.26 (м, 3H), 5.49 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 4.67 и 4.66 (с, 4H), 4.40 (м, 1H), 4.27 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 3.66 (м, 1H), 3.31-3.53 (м, 2H), 3.23 (м, 1H), 2.96 (м, 1H), 2.55 (м, 1H), 2.25 (м, 2H), 1.99 (м, 2H), 1.91 (м, 2H), 0.96-1.69 (м, 11H).

Стадия 7. Синтез (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1030)



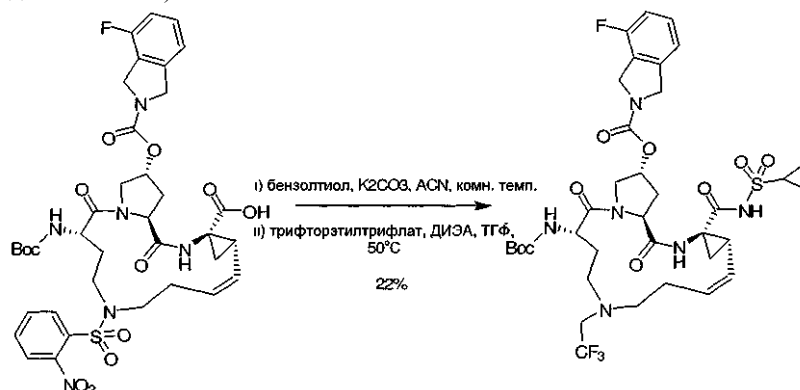
К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-фторизоиндолин-2-карбонилокси)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-14a-карбоновой кислоте (0.71 г, 0.87 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (0.18 г, 1.13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавили циклопропансульфонамид (0.16 г, 1.31 ммоль) с последующим добавлением 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ена (0.26 мл, 1.74 ммоль). Реакционную массу затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавили воду (5 мл) и подкислили насыщенным раствором гидросульфата калия до pH 2~3. Смесь проэкстрагировали этилацетатом (20 мл), промыли соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили хроматографией (гексан: этилацетат=1:3) с получением (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа(н)пирроло[2,1-с][1,4,9]триазапентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1030).

9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагидро-циклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого твердого осадка (0.41 г, 51%).

МС: Рассчитано: 917; Найдено: $[M+H]^+$ 918.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10.99 (с, 1H), 9.12 (с, 1H), 8.04 (м, 1H), 7.98 (м, 1H), 7.87 (м, 2H), 7.33 (м, 2H), 7.08-7.21 (м, 2H), 5.48 (м, 1H), 5.32 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 4.67 и 4.65 (с, 4H), 4.42 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 4.00 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 3.61 (м, 1H), 3.43 (м, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.03 (м, 1H), 2.90 (м, 2H), 2.48 (м, 2H), 2.13 (м, 1H), 1.99 (м, 2H), 1.63 (м, 1H), 0.83-1.24 (м, 15H).

Стадия 8. Синтез (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-9-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагидроциклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата (соединение 1031)



К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-9-(2-нитрофенилсульфонил)-5,16-диоксо-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагидроциклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилату (0.61 г, 0.445 ммоль) в ацетонитриле ACN (10 мл) добавили K_2CO_3 (0.19 г, 1.34 ммоль) и бензолтиол (0.11 г, 0.98 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель удалили и осадок растворили в H_2O (10 мл). Водную фазу проэкстрагировали (2:1=эфир:этилацетат, 3×30 мл). Водный слой подкислили насыщенным гидросульфатом калия до pH~5 и проэкстрагировали этилацетатом (30 мл), высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя получили (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-гексадекагидроциклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилат в виде белого твердого осадка (0.26 г, 70%).

МС: Рассчитано: 732; Найдено: $[M+H]^+$ 733.

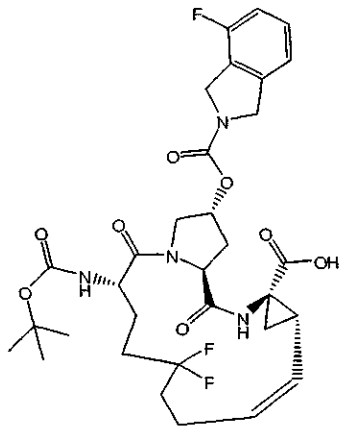
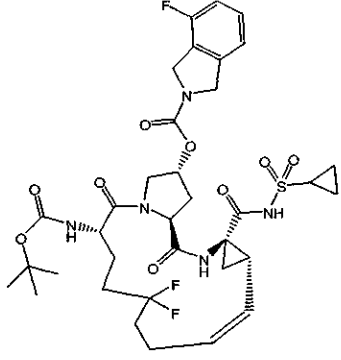
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 9.10 (с, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.37 (д, 1H), 7.42 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.12-7.21 (м, 2H), 5.52 (м, 1H), 5.42 (м, 1H), 5.32 (м, 1H), 4.68 и 4.66 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.31 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.27 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.84 (м, 2H), 2.30-2.45 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.86-2.00 (м, 1H), 1.65 (м, 1H), 0.83-1.28 (м, 17H).

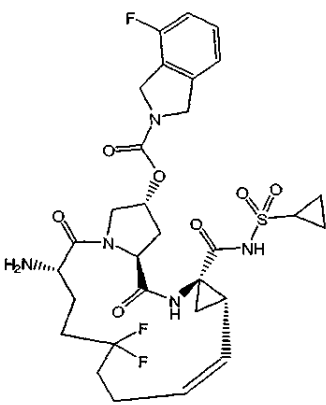
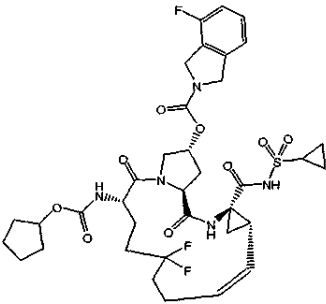
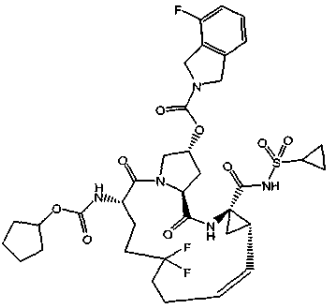
К (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-гексадекагидроциклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилату (0.080 г, 0.096 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламину ДИЭА (0.042 мл, 0.24 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0.034 г, 0.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 дней. Добавили воду (2 мл) и насыщенный раствор гидросульфата калия (1 мл) и проэкстрагировали этилацетатом ЕА (15 мл), высушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок очистили путем хроматографии (гексан:этилацетат=1:1) с получением (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-14а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-5,16-диоксо-9-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,5,6,7,9,10,11,13а,14,14а,15,16,16а-гексадекагидроциклопропа(п)пирроло[2,1-с][1,4,9]триаза-циклопентадецин-2-ил 4-фторизоиндолин-2-карбоксилата в виде белого осадка (0.025 г, 32%).

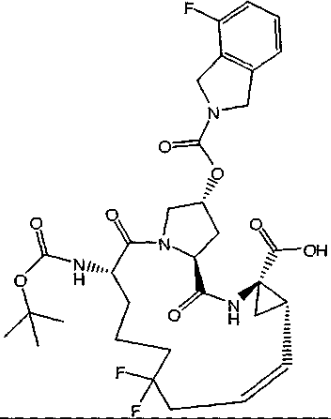
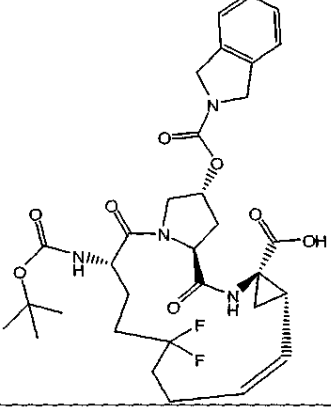
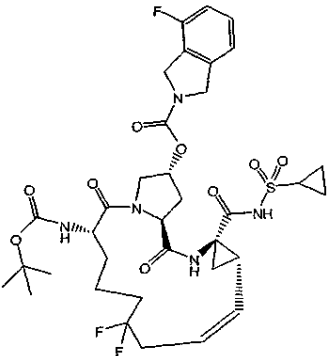
МС: Рассчитано: 814; Найдено: $[M+H]^+$ 815.

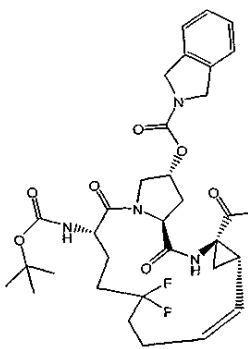
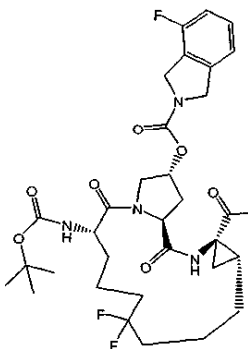
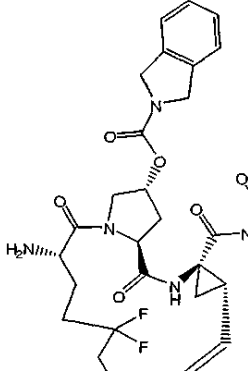
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.06 (с, 1H), 9.11 (с, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.11-7.18 (м, 3H), 5.49 (м, 1H), 5.31 (м, 1H), 5.15 (м, 1H), 4.67 и 4.65 (с, 4H), 4.47 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 3.20 (м, 2H), 2.91 (м, 1H), 2.70 (м, 1H), 2.40 (м, 3H), 2.18 (м, 3H), 1.80 (м, 1H), 1.61 (м, 3H), 0.96-1.24 (м, 15H).

Таблица 8

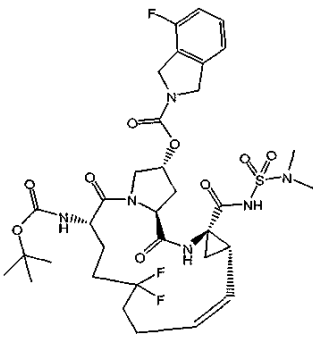
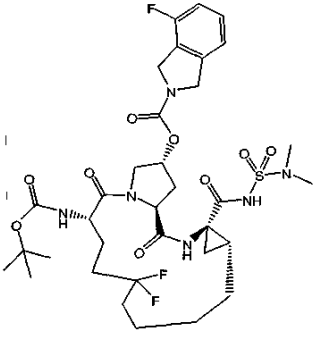
Соединение	Структура	^1H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1001		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 12.14 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.05-7.15 (м, 3H), 5.43 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 5.25 (м, 1H), 4.61 (с, 4H), 4.35 (м, 1H), 4.22 (м, 1H), 3.98 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 2.07-2.27 (м, 4H), 1.85-2.03 (м, 3H), 1.65 (м, 2H), 1.42-1.50 (м, 3H), 1.02-1.18 (м, 10H). MS m/z 664.9 (APCI+, $M+1$)
1002		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 9.07 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.11-7.25 (м, 3H), 5.58 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 5.18 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 4.03 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.40 (м, 1H), 2.22 (м, 1H), 1.99 (м, 4H), 1.61-1.71 (м, 4H), 0.98-1.24 (м, 16 H). MS m/z 767.8 (APCI+, $M+1$)

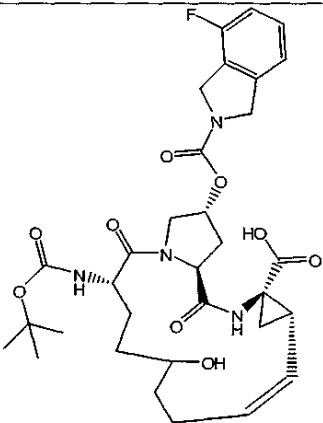
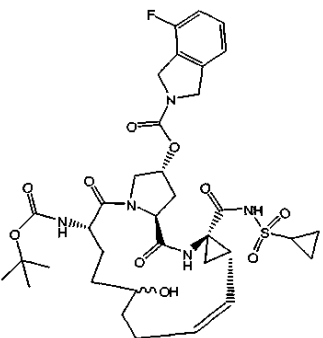
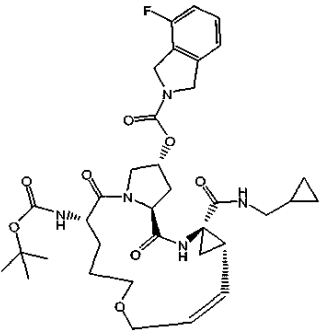
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1003		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.05 (с, 1H), 9.21 (с, 1H), 8.35 (с, 3H), 7.38 (м, 1H), 7.12-7.23 (м, 2H), 5.59 (м, 1H), 5.36 (м, 1H), 5.26 (м, 1H), 4.71 (с, 4H), 4.49 (м, 1H), 4.18 (м, 1H), 4.01 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.29 (м, 3H), 2.09 (м, 3H), 1.89 (м, 2H), 1.80 (м, 2H), 1.62 (м, 2H), 1.00-1.11 (м, 5 H). МС m/z 668.1 (APCI+, M+1)
1004		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.10 (с, 1H), 9.05 (с, 1H), 7.47 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.14 (м, 2H), 5.55 (м, 1H), 5.22 (м, 1H), 5.17 (м, 1H), 4.74 (м, 4H), 4.45 (м, 1H), 4.23-4.34 (м, 2H), 4.05 (м, 1H), 3.71 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.40 (м, 2H), 2.12 (м, 2H), 1.85-1.98 (м, 3H), 0.83-1.74 (м, 19H). МС m/z 780.1 (APCI+, M+1)
1005		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.10 (с, 1H), 9.05 (с, 1H), 7.47 (м, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.14 (м, 2H), 5.55 (м, 1H), 5.22 (м, 1H), 5.17 (м, 1H), 4.74 (м, 4H), 4.45 (м, 1H), 4.23-4.34 (м, 2H), 4.05 (м, 1H), 3.71 (м, 1H), 2.67 (м, 1H), 2.40 (м, 2H), 2.12 (м, 2H), 1.85-1.98 (м, 3H), 0.83-1.74 (м, 19H). МС m/z 780.1 (APCI+, M+1)

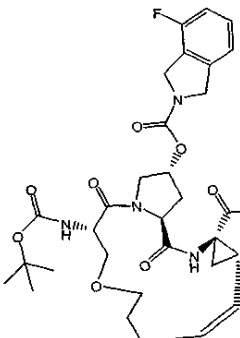
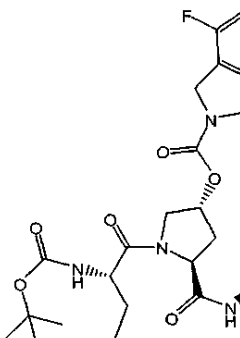
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1006		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.20 (с, 1H), 8.76 (с, 1H), 7.18-7.34 (м, 5H), 5.48 (м, 1H), 5.35 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 4.63 и 4.62 (с, 4H), 4.40 (м, 1H), 4.28 (м, 1H), 4.04 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 2.24 (м, 4H), 1.96 (м, 4H), 0.94-1.75 (м, 14H). МС m/z 647.3 (APCI+, M+1)
1007		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.20 (с, 1H), 8.76 (с, 1H), 7.18-7.34 (м, 5H), 5.48 (м, 1H), 5.35 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 4.63 и 4.62 (с, 4H), 4.40 (м, 1H), 4.28 (м, 1H), 4.04 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 2.24 (м, 4H), 1.96 (м, 4H), 0.94-1.75 (м, 14H). МС m/z 647.3 (APCI+, M+1)
1008		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.10 (с, 1H), 9.07 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.08-7.20 (м, 3H), 5.57 (м, 1H), 5.41 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.45 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 3.36 (м, 2H), 2.89 (м, 1H), 2.39 (м, 1H), 2.24 (м, 2H), 2.00 (м, 1H), 0.94-1.76 (м, 20H). МС m/z 767.9 (APCI+, M+1)

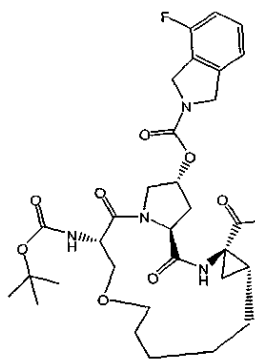
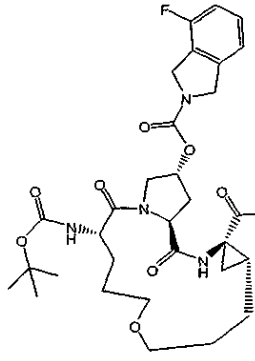
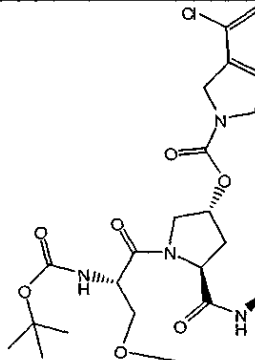
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1009		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 9.07 (с, 1H), 7.20-7.27 (м, 5H), 5.58 (м, 1H), 5.31 (м, 1H), 5.19 (м, 1H), 4.63 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.04 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.42 (м, 1H), 2.21 (м, 2H), 1.93 (м, 4H), 1.56-1.75 (м, 5H), 1.28 (м, 3H), 0.89-1.08 (м, 12H). MC m/z 750.0 (APCI+, M+1)
1010		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 9.09 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.01-7.20 (м, 3H), 5.31 (м, 1H), 4.67 и 4.66 (с, 4H), 4.46 (м, 1H), 4.30 (м, 1H), 4.01 (м, 1H), 3.75 (м, 1H), 2.97 (м, 1H), 2.16 (м, 1H), 2.14 (м, 2H), 2.00 (м, 2H), 1.02-1.81 (м, 26H). MC m/z 770.0 (APCI+, M+1)
1011		MC m/z 650.1 (APCI+, M+1)

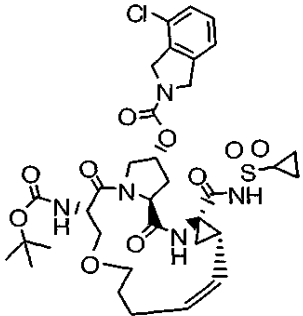
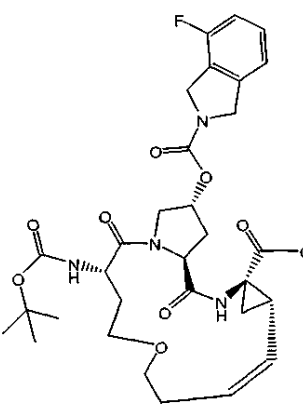
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1012		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.10 (с, 1H), 9.05 (с, 1H), 7.44 (м, 1H), 7.27-7.34 (м, 4H), 5.57 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 5.19 (м, 1H), 4.64 (м, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.37 (м, 1H), 4.07 (м, 1H), 3.72 (м, 1H), 2.90 (м, 1H), 2.40 (м, 2H), 2.22 (м, 1H), 1.59-1.98 (м, 8H), 1.24 (м, 1H), 0.95-1.11 9м, 4H), 0.84 (д, J=6.4 Гц, 3H), 0.76 (д, J=6.4 Гц, 3H). МС m/z 736.1 (APCI+, M+1)
1013		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.19 (с, 1H), 8.73 (с, 1H), 7.19 (м, 5H), 5.48 (м, 1H), 5.36 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 4.53 (м, 2H), 4.36 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 4.06 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 3.59 (м, 2H), 2.79 (м, 2H), 1.91-2.26 (м, 5H), 1.73 (м, 1H), 1.51 (м, 3H), 1.27 (м, 13H). МС m/z 661.0 (APCI+, M+1)
1014		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.07 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.17 (м, 4H), 5.57 (м, 1H), 5.29 (м, 1H), 5.20 (м, 1H), 4.53 (м, 2H), 4.37 (м, 1H), 4.29 (м, 1H), 4.07 (м, 1H), 3.77 (м, 1H), 3.59 (м, 2H), 2.90 (м, 1H), 2.79 (м, 2H), 2.41 (м, 2H), 2.19 (м, 1H), 1.59-2.00 (м, 10 H), 1.28 (м, 9H), 0.94-1.07 (м, 4H). МС m/z 763.9

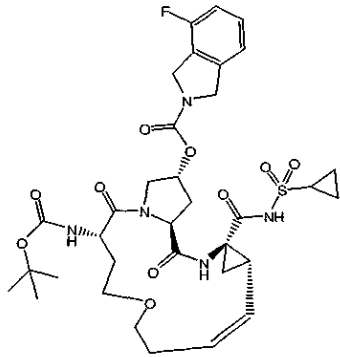
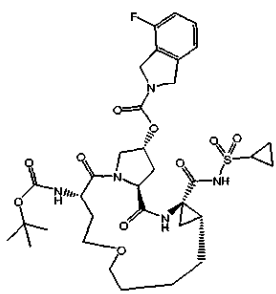
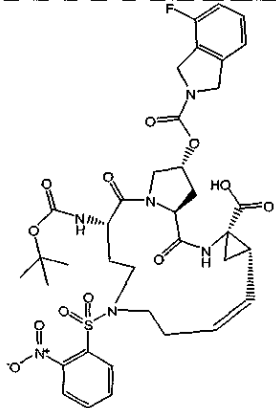
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
		(APCI+, M+1)
1015		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 10.80 (с, 1H), 9.09 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.11-7.20 (м, 3H), 5.57 (м, 1H), 5.31 (м, 1H), 5.17 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.46 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 4.02 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 2.73 (с, 6H), 2.40 (м, 1H), 2.21 (м, 2H), 1.99 (м, 3H), 1.59-1.77 (м, 5H), 1.26 (м, 2H), 1.07 и 1.10 (с, 9 H). МС m/z 770.9 (APCI+, M+1)
1016		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.00 (с, 1H), 9.06 (с, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.09-7.19 (м, 3H), 5.30 (м, 1H), 4.67 и 4.66 (с, 4H), 4.48 (м, 1H), 4.36 (м, 1H), 4.05 (м, 1H), 3.77 (м, 1H), 2.78 (с, 6H), 2.40 (м, 1H), 2.12 (м, 2H), 1.87 (м, 3H), 1.72 (м, 2H), 1.24-1.54 (м, 10 H), 1.7 и 1.11 (с, 9H). МС m/z 773.0 (APCI+, M+1)

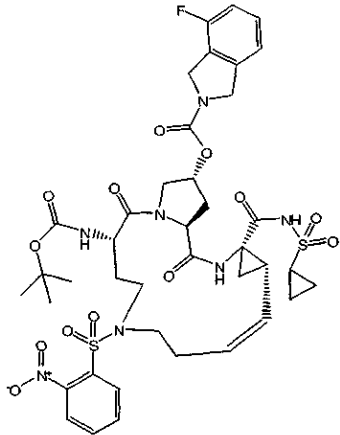
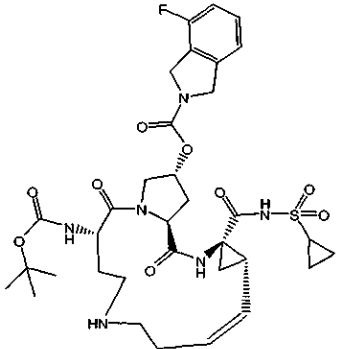
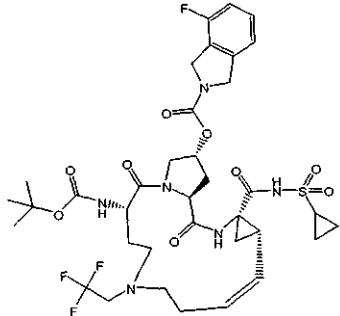
Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1017		МС m/z 645.1 (APCI+, M+1)
1018		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.12 и 11.11 (с, 1H), 9.00 (м, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.08-7.32 (м, 3H), 5.59 (м, 1H), 5.31 (м, 1H), 5.06 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.28-4.45 (м, 3H), 3.90 (м, 1H), 3.71 (м, 1H), 3.58 (м, 1H), 2.89 (м, 1H), 2.26-2.36 (м, 3H), 2.00 (м, 1H), 0.96-1.60 (м, 22H). МС m/z 748.0 (APCI+, M+1)
1019		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 8.64 и 8.59 (с, 1H), 7.52 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.10-7.21 (м, 3H), 5.45-5.55 (м, 2H), 5.30 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.47 (м, 2H), 4.25 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.40 (м, 2H), 2.89-3.03 (м, 2H), 2.30 (м, 3H), 1.80 (м, 2H), 1.49 (м, 1H), 1.38 (м, 3H), 1.11 и 1.08 (с,

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
		9H), 0.86 (м, 2H), 0.34 (м, 2H), 0.14 (м, 2H). MS m/z 684.1 (APCI+, M+1)
1020		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.20 (с, 1H), 8.28 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.12-7.20 (м, 2H), 7.00 (м, 1H), 5.57 (м, 1H), 5.35 (м, 1H), 5.16 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.41 (м, 2H), 4.15 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 3.62 (м, 1H), 3.45 (м, 1H), 3.31 (м, 1H), 2.91 (м, 1H), 2.33 (м, 4H), 1.68 (м, 2H), 1.49 (м, 3H), 1.11-1.26 (м, 14 H). MS m/z 734.0 (APCI+, M+1)
1021		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.29 (с, 1H), 8.59 (д, J=13.2 Гц, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 3H), 5.59 (м, 1H), 5.50 (м, 1H), 5.30 (с, 1H), 4.66 (с, 4H), 4.51 (м, 1H), 4.41 (м, 1H), 4.23 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.37 (м, 2H), 2.35 (м, 1H), 1.78 (м, 2H), 1.51 (м, 2H), 1.37 (м, 2H), 1.24 (м, 2H), 1.08 и 1.09 (с, 9H). MS m/z 631.1 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	^1H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1022		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 9.65 (с, 1H), 7.22-7.28 (м, 2H), 6.96-7.08 (м, 2H), 5.55 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 4.74 и 4.69 (с, 4H), 4.54 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 3.84 (м, 1H), 3.77 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 3.55 (м, 1H), 3.47 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.65 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.06-1.68 (м, 25H). МС m/z 736.1 (APCI+, M+1)
1023		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 9.69 (с, 1H), 7.18 (м, 1H), 6.84-7.15 (м, 2H), 5.24 (м, 1H), 5.04 (м, 1H), 4.65 и 4.61 (с, 4H), 4.15 (м, 2H), 3.70 (м, 1H), 3.44 (м, 2H), 3.34 (м, 1H), 3.28 (м, 1H), 2.84 (м, 1H), 2.52 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.86 (м, 2H), 0.97-1.56 (м, 22H). МС m/z 736.1 (APCI+, M+1)
1024		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 12.37 (с, 1H), 8.10 (д, J=18.4 Гц, 1H), 7.27-7.37 (м, 3H), 6.93 (м, 1H), 5.55 (м, 1H), 5.34 (м, 1H), 5.28 (м, 1H), 4.70 (с, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.46 (м, 1H), 4.37 (м, 1H), 4.11 (м, 1H), 3.80 (м, 1H), 3.63 (м, 1H), 3.48 (м, 2H), 2.05-2.43 (м, 4H), 1.20-1.62 (м, 15H). МС m/z 647.0 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	¹ H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1025		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 11.20 (с, 1H), 8.36 и 8.16 (с, 1H), 7.26-7.38 (м, 3H), 6.99 (м, 1H), 5.59 (м, 1H), 5.34 (м, 1H), 5.16 (м, 1H), 4.68 (м, 2H), 4.58 (м, 2H), 4.42 (м, 1H), 4.37 (м, 1H), 4.17 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 3.61 (м, 1H), 3.45 (м, 2H), 2.92 (м, 1H), 2.27- 2.45 (м, 4H), 2.01 (м, 1H), 1.68 (м, 1H), 1.50 (м, 3H), 1.11-1.26 (м, 14 H). МС m/z 750.0 (APCI+, M+1)
1026		¹ H ЯМР (400 МГц, d ⁶ -ДМСО) δ 12.25 (с, 1H), 8.77 (с, 1H), 7.37 (м, 1H), 7.07-7.21 (м, 3H), 5.34-5.44 (м, 2H), 5.29 (с, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 3.95 (м, 1H), 3.68 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.43 (м, 2H), 3.32 (м, 1H), 2.39 (м, 1H), 2.33 (м, 2H), 2.16 (м, 2H), 1.85 (м, 1H), 1.74 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 1.50 (м, 1H), 1.23 и 0.96 (с, 9H). МС m/z 631.1 (APCI+, M+1)

Соединение	Структура	^1H ЯМР / Хроматомасс-спектр
1027		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 9.03 (д, $J=10.8$ Гц, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.11-7.33 (м, 3H), 5.46 (м, 1H), 5.30 (с, 1H), 5.23 (м, 1H), 4.67 (с, 4H), 4.42 (м, 1H), 4.28 (м, 1H), 3.95 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.56 (м, 1H), 3.41 (м, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.26 (м, 1H), 2.91 (м, 1H), 2.18-2.40 (м, 5H), 1.92 (м, 1H), 1.75 (м, 1H), 1.61 (м, 2H), 1.00-1.28 (м, 13H). МС m/z 733.9 (APCI+, $M+1$)
1028		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 8.79 (д, 1H), 7.34 (м, 1H), 7.10-7.20 (м, 3H), 5.28 (м, 1H), 4.66 (с, 4H), 4.41 (м, 1H), 4.20 (м, 1H), 3.94 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.42-3.47 (м, 2H), 2.97 (м, 1H), 0.79-2.38 (м, 28 H). МС m/z 736.0 (APCI+, $M+1$)
1029		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.24 (с, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.01 (м, 2H), 7.86 (м, 2H), 7.36 (м, 1H), 7.10-7.26 (м, 3H), 5.49 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 4.67 и 4.66 (с, 4H), 4.40 (м, 1H), 4.27 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 3.66 (м, 1H), 3.31-3.53 (м, 2H), 3.23 (м, 1H), 2.96 (м, 1H), 2.55 (м, 1H), 2.25 (м, 2H), 1.99 (м, 2H), 1.91 (м, 2H),

Соединение	Структура	^1H ЯМР / Хроматомасс-спектр
		0.96-1.69 (м, 11 H). MC m/z 815.2 (APCI+, M+1)
1030		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 10.99 (с, 1H), 9.12 (с, 1H), 8.04 (м, 1H), 7.98 (м, 1H), 7.87 (м, 2H), 7.33 (м, 2H), 7.08-7.21 (м, 2H), 5.48 (м, 1H), 5.32 (м, 1H), 5.27 (м, 1H), 4.67 и 4.65 (с, 4H), 4.42 (м, 1H), 4.33 (м, 1H), 4.00 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 3.61 (м, 1H), 3.43 (м, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.03 (м, 1H), 2.90 (м, 2H), 2.48 (м, 2H), 2.13 (м, 1H), 1.99 (м, 2H), 1.63 (м, 1H), 0.83-1.24 (м, 15 H). MC m/z 918.1 (APCI+, M+1)
1031		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 9.10 (с, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.37 (д, 1H), 7.42 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 7.12-7.21 (м, 2H), 5.52 (м, 1H), 5.42 (м, 1H), 5.32 (м, 1H), 4.68 и 4.66 (с, 4H), 4.44 (м, 1H), 4.31 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.27 (м, 1H), 2.92 (м, 1H), 2.84 (м, 2H), 2.30-2.45 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.86-2.00 (м, 1H), 1.65 (м, 1H), 0.83-1.28 (м, 17H). MC m/z 733.2 (APCI+, M+1)
1032		^1H ЯМР (400 МГц, d^6 -ДМСО) δ 11.06 (с, 1H), 9.11 (с, 1H), 7.36 (м, 1H), 7.11-7.18 (м, 3H), 5.49 (м, 1H), 5.31 (м, 1H), 5.15 (м, 1H), 4.67 и 4.65 (с, 4H), 4.47 (м, 1H), 4.34 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 3.70 (м, 1H), 3.20 (м, 2H), 2.91 (м, 1H), 2.70 (м, 1H), 2.40 (м, 3H), 2.18 (м, 3H), 1.80 (м, 1H), 1.61 (м, 3H), 0.96-1.24 (м, 15 H). MC m/z 815.1 (APCI+, M+1)

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XI.

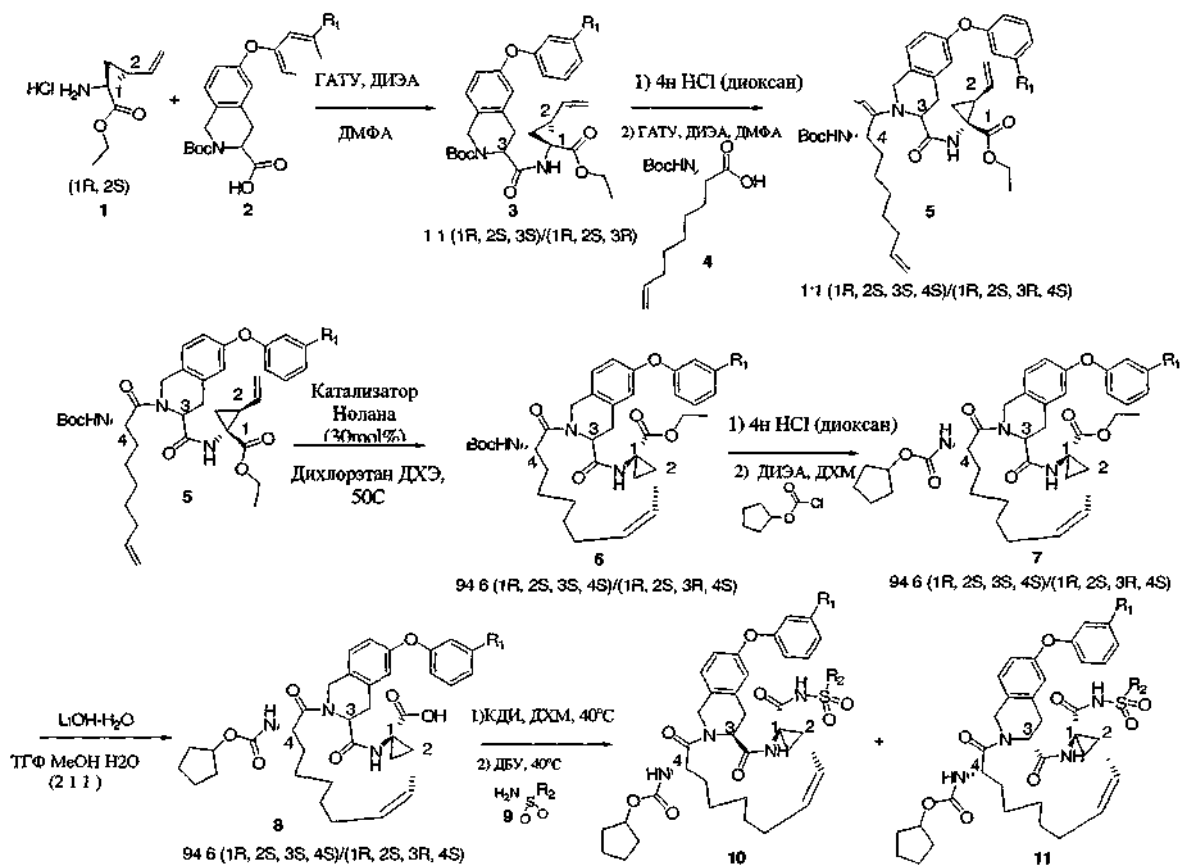
Соединения формулы (III) могут быть синтезированы в соответствии со способом, описанным ниже.

Способ получения соединений общей структурной формулы III включает использование промежуточных соединений 1, 2, 4 и 9. Интермедиаты 1 и 4 получали в соответствии с процедурами, описанными в Международной Заявке PCT/CA00/00353 (Номер Публикации No. WO 00/59929). Интермедиат 4 также может быть приобретен у RSP Amino Acids. Промежуточное соединение 9 получали в соответствии со способами, описанными в (1. Khan и другие, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1997, 7 (23), 3017-3022. 2. Международная Заявка PCT/US 02/39926, WO 03/053349).

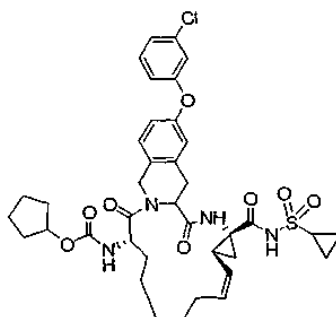
Промежуточное соединение 2 синтезировали, используя следующие способы: McKenna, J.M. Tetrahedron Letters 2001 42, 5795-5800 и Ullman Chemistry, которые описываются следующими схемами.

Способ.

Схема 13-1

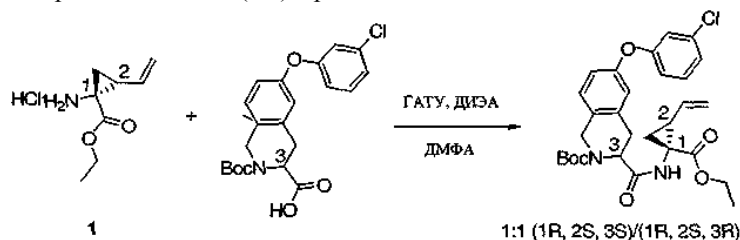


Пример 13-1.



Соединение AR00320573

Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-(((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил)карбамоил)-6-(3-хлорфенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата

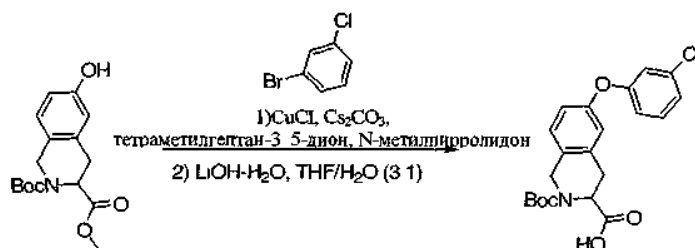


В колбу с этил-(1R,2S)-1-амино-2-винилциклопропил карбоксилатом (1, 1.0 г, 5.2 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислотой (2.31 г, 1.1 экв.) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридий гексафторфосфатом (ГАТУ) (2.7 г, 1.1 экв.) добавили 30 мл ДМФА для получения раствора. Затем раствор охладили до 0°C на ледяной бане с последующим медленным добавлением раствора N,N-диизопропилэтиламина (ДИЭА) (4.4 мл, 4 экв.) в ДМФА (15 мл) при перемешивании. Реакционную смесь оставили для нагревания до комнатной температуры и перемешивали всю ночь.

После 16 ч реакция была завершена, как показал анализ методом ВЭЖХ. Смесь разбавили этилацетатом EtOAc (100 мл), промыли водой (3×40 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×40 мл) и соевым раствором (2×40 мл), затем высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали с получением масла темно-красного цвета. Продукт очистили на Horizon Biotage, используя C-18 колонку (элюент: ацетонитрил/вода; градиент от 20% ацетонитрила до 80% ацетонитрила до 168 - 6 мл фракций), с получением чистого вещества 3 в виде смеси диастереомеров (647 мг, 23%).

МС m/e 442.1 (M⁺-Boc).

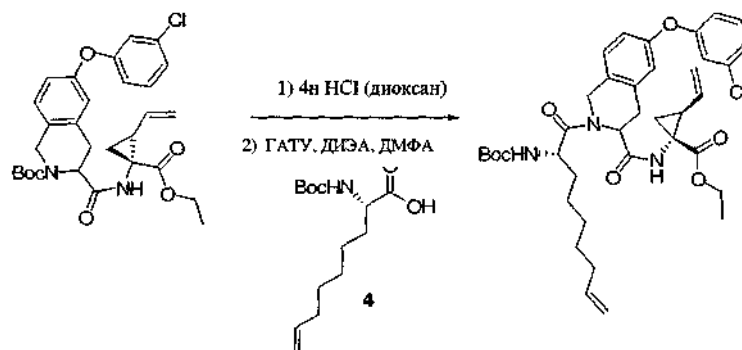
Стадия 1a. Синтез 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты



2-трет-бутил-3-метил-6-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2,3(1H)-дикарбоксилат (200 мг, 0.65 ммоль), м-хлор-фенилбромид (103 мг, 0.54 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (TMHD, 10 мг, 0.054 ммоль), Cs₂CO₃ (326 мг, 1.00 ммоль), и CuCl (27 мг, 0.27 ммоль) смешали вместе в N-метилпирролидоне NMP (1 мл), полученную смесь нагревали до 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавили метил-трет-бутиловым эфиром и отфильтровали через целит. Фильтрат промыли 1н. HCl, 1н. NaOH и соевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали перед загрузкой на колонку Biotage с силикагелем (12 м), элюент 10% ацетон/гексан с получением 2-трет-бутил-3-метил-6-(3-хлорфенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2,3 (1H)-дикарбоксилата в виде бледно-желтого масла (113 мг, 50%). Это вещество затем проэкстрагировали 1 мл смеси ТГФ/Н₂О (3:1) и добавили LiOH (70 мг, 1.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем сконцентрировали и реакцию остановили 1н. HCl. Затем продукт проэкстрагировали этилацетатом EtOAc (3×). Объединенные экстракты высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали с получением бледно-желтого порошка (100 мг, 92%).

МС m/e 402.9 (M-H).

Стадия 2. Синтез (1R,2S)этил 1-(2-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)нон-8-еноил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата

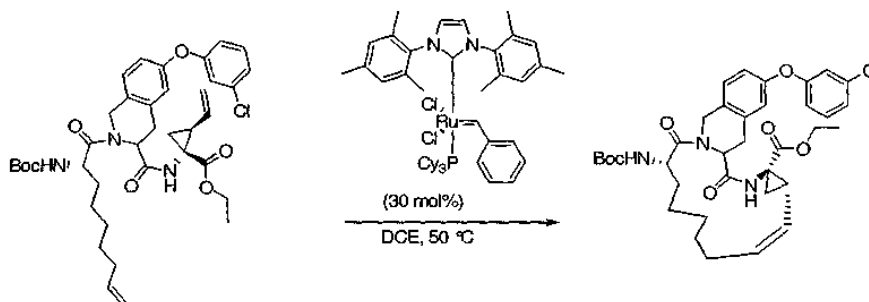


трет-Бутил 3-(((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил)карбамоил)-6-(3-хлорфенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат (647 мг, 1.20 ммоль) растворили в 4н. HCl (диоксан, 8 мл) и оставили при комнатной температуре в течение 90 мин для удаления Boc-защитных групп. Раствор сконцентрировали, затем проэкстрагировали ацетонитрилом, затем снова дважды сконцентрировали. К светло-коричневому осадку добавили соединение 4 (357 мг, 1.1 экв.) и ГАТУ (502 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 5 мл ДМФА. Реакционную смесь охладили на ледяной бане в течение 15 мин, затем добавили ДИЭА (0.84 мл, 4 экв.) к реакционной смеси по капле при перемешивании. Ледяную баню убрали для медленного повышения температуры до комнатной и реакционную смесь перемешивали в течение ночи.

После 24 ч реакционная смесь стала темно-коричневого цвета, анализ методом ТСХ показал полное завершение реакции. Реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл) и промыли водой (3×120 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2×120 мл), соевым раствором (120 мл), высушили (Na₂SO₄), и растворитель удалили с получением (1R,2S)этил 1-(2-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)нон-8-еноил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилата в виде оранжевого масла (500 мг). Продукт очистили на Horizon Biotage, используя C-18 колонку (элюент: ацетонитрил/вода; градиент от 20% ацетонитрила до 80% ацетонитрила до 168 - 6 мл фракций), с получением чистого (1R,2S)этил 1-(2-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)нон-8-еноил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидо)-2-винил-циклопропанкарбоксилата в виде бежевого порошка (125 мг, 15%).

МС m/e 594.1 (M⁺ - Boc).

Стадия 3. Синтез (1aS,9S,19aR,Z)этил 9-(трет-бутоксикарбонил)-15-(3-хлорфенокси)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилата

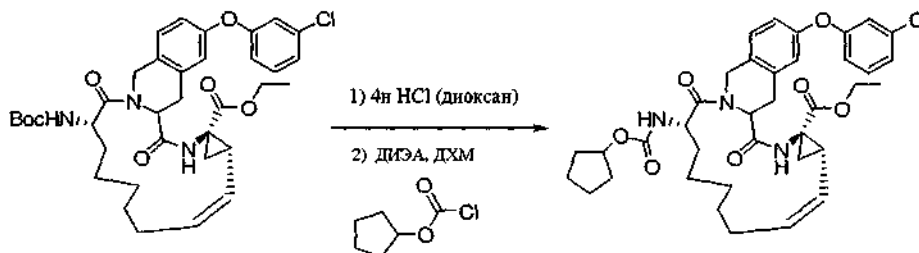


(1R,2S)этил 1-(2-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)нон-8-еноил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидо)-2-винилциклопропанкарбоксилат (125 мг, 0.2 ммоль) растворили в 20 мл дихлорэтана DriSolve для получения раствора, затем добавили катализатор Нолана (5 мг, 0.3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Раствор стал темно-красного цвета. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню (50°C) и перемешивали всю ночь.

После 16 ч реакционная масса стала темно-коричневой. Анализ методом ТСХ (ацетон/гексан 1:4) показал полное превращение и появление нового пятна с меньшим значением R_f. Реакционную смесь сконцентрировали с получением темно-красного порошка (130 мг). Продукт использовали непосредственно в следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС m/e 567.2 (M⁺ - Boc).

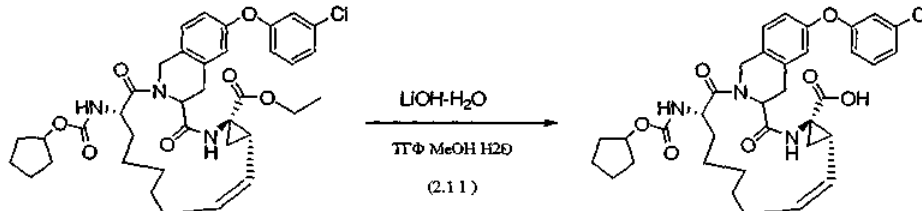
Стадия 4. Синтез (1aS,9S,19aR,2S)этил 15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазацикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилата



Неочищенный (1aS,9S,19aR,Z)этил 9-(трет-бутоксикарбонил)-15-(3-хлорфенокси)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилат (130 мг, 0.2 ммоль) растворили в 1.0 мл раствора 4 M HCl/диоксан. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За это время реакция полностью завершилась, что было подтверждено хромато-масс-спектром m/e 567 ($M^+ + 1$). Реакционную смесь сконцентрировали досуха и растворили вновь в 1 мл дихлорметана, добавили N,N-диизопропилэтиламин (ДИЭА) (70 мл, 0.4 ммоль) с последующим добавлением циклопентилхлорформата (33 мг, 0.22 ммоль). Час спустя анализ методом ТСХ (ацетон/гексан 1:4) показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавили 5 мл дихлорметана ДХМ и промыли 1н. HCl и солевым раствором, затем органический слой высушили над $MgSO_4$. Концентрированием получили продукт (1aS,9S,19aR,Z)этил 15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилат в виде бежевого порошка (138 мг). Продукт использовали непосредственно в следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС m/e 678 ($M^+ - H$).

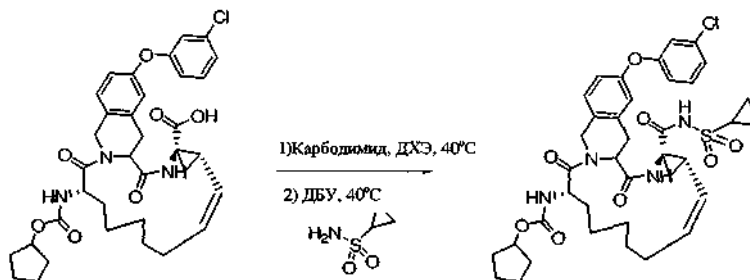
Стадия 5. Синтез (Z)-15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоновой кислоты



Неочищенный (1aS,9S,19aR,2)этил 15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилат (138 мг, 0.2 ммоль) растворили в 1.0 мл смеси ТГФ:MeOH:H₂O (2:1:1). Добавили моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1.2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и реакцию остановили 5 мл 1н. HCl. Продукт выпал в осадок и был отфильтрован с получением белого порошка (118 мг). Продукт использовали непосредственно в следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС m/e 649 ($M^- - H$).

Стадия 6. Синтез циклопентил (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарbamата



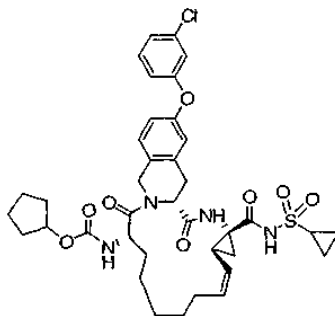
Неочищенную (Z)-15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-

диено[11,12-*b*]изохинолин-19а-карбоновую кислоту (118 мг, 0.18 ммоль) растворили в 1.0 мл дихлорэтан-а и добавили карбодимид CDI (88 мг, 0.54 ммоль). Реакционную массу нагревали до 40°C в течение 4 ч. Анализ методом ТСХ, проводимый в 10% MeOH/CHCl₃, показал завершение реакции с получением соединения с более высоким значением R_f. Добавили циклопропилсульфонамид (65 мг, 0.54 ммоль) и 7,11-диазабицикло[5.4.0]ундек-11-ен ДБУ (81 мкл, 0.54 ммоль), и реакционную массу нагрели до 50°C и перемешивали всю ночь. Смесь сконцентрировали до 400 мкл по объему и загрузили на колонку Biotage, размер 12, C-18, для очистки используя Horizon LC (12 м, C-18 колонку), элюент с градиентом от 20% ацетонитрил/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты ТФУ до 168 - 6 мл фракций. Продукт содержался во фракциях 29-34. После концентрирования продукт представлял собой белое твердое вещество. AR00320573 (34 мг, 25%).

¹H ЯМР (CD₃OD, 500 МГц): δ 8.60 (уш.с, 1H), 7.68 (уш.с, 1H), 7.30-7.36 (м, 2H), 7.08-7.13 (м, 1H), 6.96-7.03 (м, 2H), 6.90-6.95 (м, 2H), 5.67 (к, 1H), 5.54 (к, 1H), 5.14-5.33 (м, 2H), 4.96-5.33 (м, 1H), 4.67-4.83 (м, 2H), 4.52-4.61 (м, 2H), 3.10-3.44 (м, 5H), 2.98-3.05 (м, 1H), 2.84-2.89 (м, 1H), 2.19-2.54 (м, 4H), 1.25-2.06 (м, 12H), 0.95-1.13 (м, 3H).

МС m/e 752 (M⁺-H).

Пример 13-2.



Соединение 2005

Циклопентил (1aS,9S,17aR,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19а-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабицикло-[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-*b*]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2005) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-1, и выделили в виде диастереомера (1 мг, 1%) МС m/e 752 (M⁺-H), используя следующие условия ВЭЖХ.

Колонка: YMC ODS-AQ, 20×250 мм, размер частиц 10 мкм, размер пор 120 ангстрем.

Градиент подвижной фазы: 5-95% В через 45 мин.

А: Вода + 0.01% гептафторбутановая кислота HFBA +1% изопропиловый спирт ИПС.

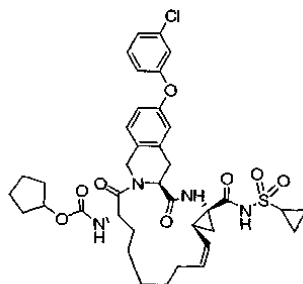
В: MeCN + 0.01% гептафторбутановая кислота HFBA +1% изопропиловый спирт ИПС.

Скорость потока: 15 мл /мин.

Температура: 25°C.

Длина волны: 220 нм.

Пример 13-3.



Соединение 2005

Циклопентил (1aS, 9S, 17aS, 19aR, Z)-15-(3-хлорфенокси)-19а-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19а-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабицикло-[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-*b*]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2005) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-1, и выделили в виде диастереомера (5 мг, 4%) МС m/e 752 (M⁺-H), используя следующие условия ВЭЖХ.

Колонка: YMC ODS-AQ, 20×250 мм, размер частиц 10 мкм, размер пор 120 ангстрем.

Градиент подвижной фазы: 5-95% В через 45 мин.

А: Вода + 0.01% гептафторбутановая кислота HFBA +1% изопропиловый спирт ИПС.

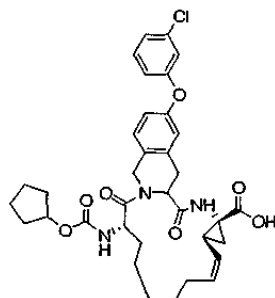
В: MeCN + 0.01% гептафторбутановая кислота HFBA +1% изопропиловый спирт ИПС.

Скорость потока: 15 мл/мин.

Температура: 25°C.

Длина волны: 220 нм.

Пример 13-4.

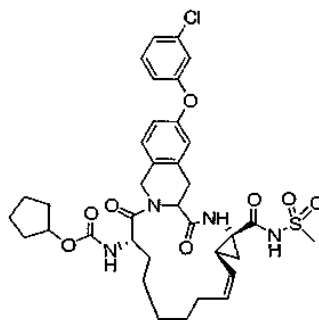


Соединение 2002

(Z)-15-(3-хлорфенокси)-9-(циклопентилоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоновую кислоту (соединение 2002) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-1. Очистку проводили загрузкой неочищенного вещества на колонку Biotage, размер 12, C-18, для очистки используя Horizon LC (12 м, C-18 колонку), элюент с градиентом от 20% ацетонитрил/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты ТФУ до 168 - 6 мл фракций. После концентрирования продукт выделили в виде белого осадка.

МС m/e 649 (M⁺-H).

Пример 13-5.

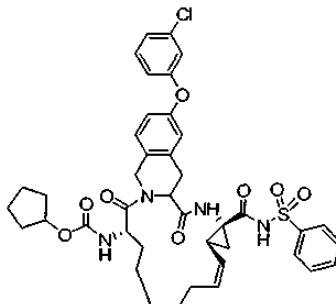


Соединение 2003

Циклопентил (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(метилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2003) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-1, только на стадии 6 вместо циклопропил сульфонида использовали метилсульфонида. Очистку проводили загрузкой неочищенного вещества на колонку Biotage, размер 12 м, колонка с силикагелем, элюент с 5% градиентом от 15% ацетон/гексан до 40% ацетон/гексан, продукт выделили на фракции 64, используя 13 мм контрольные пробирки, и собрали за 30 с. После концентрирования продукт выделили в виде белого осадка (8 мг, 70%).

МС m/e 727.3 M⁺.

Пример 13-6.



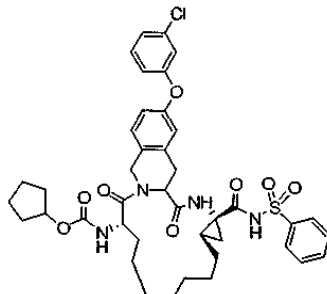
Соединение 2004

Циклопентил (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(фенилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2004) синтезировали в соответствии со способами,

описанными в примере 13-1, только на стадии 6 использовали фенилсульфонамид вместо циклопропилсульфонамида. Очистку проводили загрузкой неочищенного вещества на колонку Biotage, размер 12, используя Horizon LC (12 м, C-18 колонку), элюент с градиентом от 20% ацетонитрил/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты ТФУ до 168 - 6 мл фракций. Продукт получили во фракциях 28-31. После концентрирования продукт выделили в виде белого осадка (8 мг, 60%).

МС m/e 789.3 (M⁺).

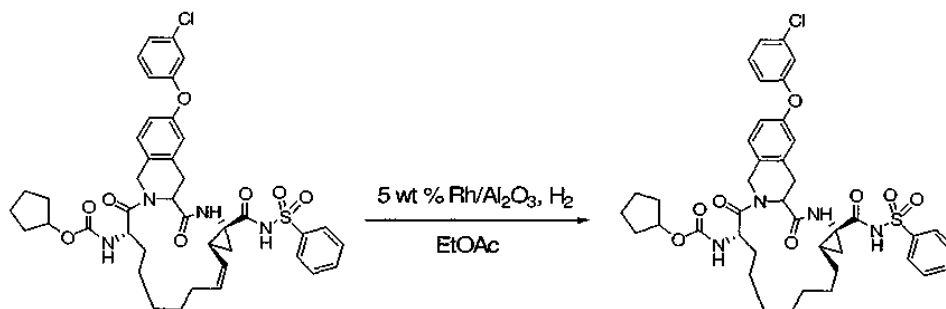
Пример 13-7.



Соединение 2010

Циклопентил (1aR,9S,19aR)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(фенилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-диазабицикло[13.1.0]гексадека-1(15)-ено[5,4-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2010) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-6, включив дополнительную стадию гидрогенизации для получения насыщенного макроцикла.

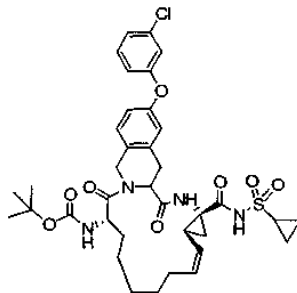
Стадия 7. Синтез циклопентил (1aR,9S,19aR)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(фенилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-диазабицикло[13.1.0]гексадека-1(15)-ено[5,4-b]изохинолин-9-илкарбамата



Соединение 2004 (6 мг, 0.007 ммоль) растворили в этилацетате EtOAc (370 мкл) и добавили 0.1 экв. 5 вес.% Rh/Al₂O₃. Реакционную массу удалили и колбу заполняли H₂ из баллона 3 раза до того, как позволить реакционной смеси перемешиваться при комнатной температуре с баллоном H₂, наполняя его в течение нескольких дней. Затем реакционную массу загрузили непосредственно в колонку Biotage, размер 12, C-18, комплект для очистки, используя Horizon LC (12 м, C-18 колонка), элюент с градиентом от 20% ацетонитрила/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислоты до 168 - 6 мл фракций. Продукт (2 мг, 30%) представлял собой бесцветный осадок.

МС m/e 791.3 (M⁺).

Пример 13-8.

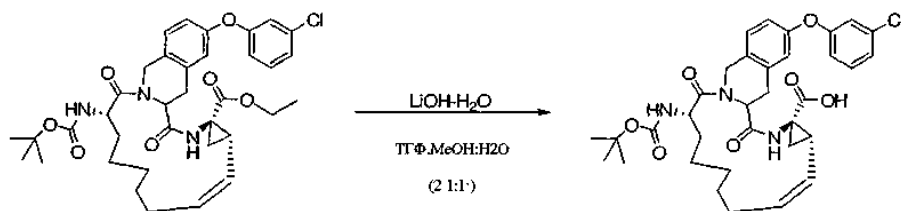


Соединение 2007

трет-Бутил (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабицикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2007) синтезировали из (1aS,9S,19aR,Z)этил 9-(трет-бутоксикарбонил)-15-(3-хлорфенокси)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-

тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-б]изохинолин-19а-карбоксилата, промежуточного соединения, синтез которого описан на стадии 3 синтеза в примере 13-1.

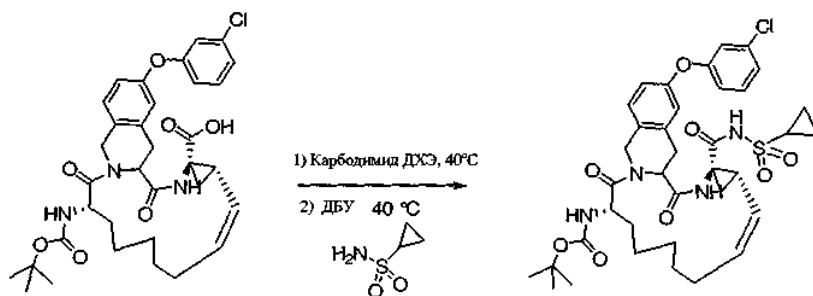
Стадия 4. Синтез (1aR,9S,19aR)-9-(трет-бутоксикарбонил)-15-(3-хлорфенокси)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-дизабицикло[13.1.0]гексадек-1(15)-ено[5,4-б]изохинолин-19а-карбоновой кислоты.



Неочищенный (1aS,9S,19aR,Z)этил 15-(3-хлорфенокси)-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-б]изохинолин-19а-карбоксилат (20 мг, 0.03 ммоль) растворили в 0.4 мл смеси ТГФ:МеОН:Н₂О (2:1:1). Добавили моногидрат гидроксида лития (8 мг, 0.18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и реакцию остановили 5 мл 1н. НСl. Продукт выпал в осадок и был отфильтрован с получением белого порошка (17 мг). Продукт использовали непосредственно в следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС m/e 637 (M⁺-H).

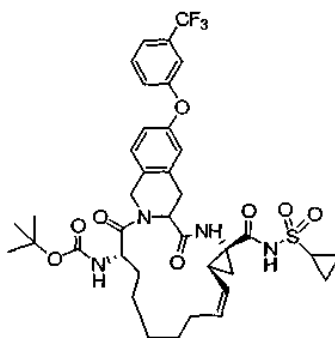
Стадия 5. Синтез трет-бутил (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-хлорфенокси)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(16),2-диено[11,12-б]изохинолин-9-илкарбамата



Неочищенную (1aR,9S,19aR)-9-(трет-бутоксикарбонил)-15-(3-хлорфенокси)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-дизабицикло[13.1.0]гексадек-1(15)-ено[5,4-б]изохинолин-19а-карбоновую кислоту (17 мг, 0.03 ммоль) растворили в 0.1 мл дихлорэтана и добавили карбодимид CDI (14 мг, 0.09 ммоль). Реакционную массу нагревали до 40°C в течение 4 ч. Анализ методом ТСХ, проводимый в 10% МеОН/CHCl₃, показал завершение реакции с получением соединения с более высоким значением R_f. Добавили циклопропилсульфонамид (11 мг, 0.09 ммоль) и 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ен DBU (14 мкл, 0.09 ммоль), и реакционную массу нагрели до 50°C и перемешивали всю ночь. Смесь загрузили на колонку Biotage, размер 12, C-18 комплект для очистки, используя Horizon LC (12 м, C-18 колонку), элюент с градиентом от 20% ацетонитрил/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты ТФУ до 168 - 6 мл фракций. После концентрирования продукт представлял собой белое твердое вещество (8 мг, 59%).

МС m/e 739.5 (M⁺-H).

Пример 13-9.

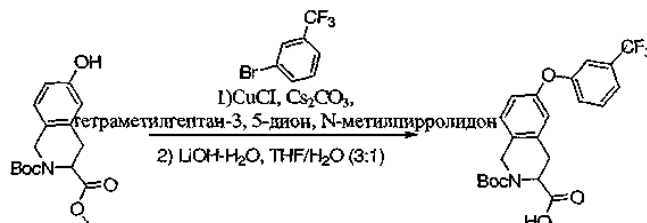


Соединение 2008

трет-Бутил (1aS,9S,19aR,Z)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-15-(3-(трифторметил)фенокси)-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2008) был синтезирован в соответствии с процедурами, описанными в примере 13-8, только 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-(трифторметил)фенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота была использована на первой стадии синтеза вместо 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты.

МС m/e 773.8 (M⁺-H).

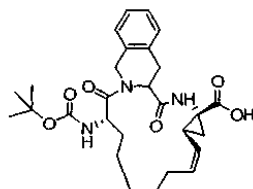
Стадия 1. Синтез 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-(трифторметил)фенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты



2-трет-Бутил-3-метил-6-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2,3(1H)-дикарбоксилат (200 мг, 0.65 ммоль), м-трифторметилфенил бромид (122 мг, 0.54 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (TMHD, 10 мг, 0.054 ммоль), CS₂CO₃ (326 мг, 1.00 ммоль) и CuCl (27 мг, 0.27 ммоль) смешали вместе в N-метилпирролидоне NMP (1 мл) и смесь нагревали до 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавили метил-трет-бутиловым эфиром и отфильтровали через целит. Фильтрат промыли 1н. HCl, 1н. NaOH и солевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали перед загрузкой на колонку Biotage с силикагелем (12 м), элюент 10% ацетон/гексан с получением 2-трет-бутил-3-метил-6-(3-(трифторметил)фенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2,3(1H)-дикарбоксилата в виде бледно-желтого масла (141 мг, 58%). Это вещество затем экстрагировали 1 мл смеси ТГФ/Н₂О (3:1) и добавили LiOH (70 мг, 1.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре, затем сконцентрировали и охладили 1н. HCl. Затем продукт экстрагировали этилацетатом EtOAc (3x). Объединенные экстракты высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали с получением бледно-желтого порошка (129 мг, 94%).

МС m/e 436.4 (M⁺-H).

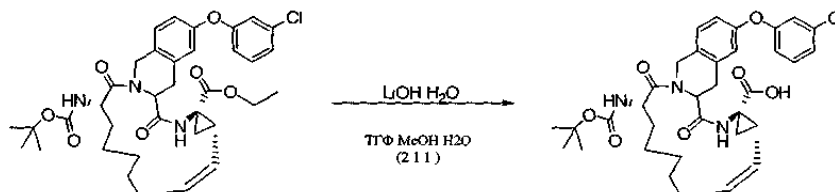
Пример 13-10.



Соединение 2001

трет-Бутил (1aS,9S,19aR,Z)-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоновую кислоту (соединение 2001) синтезировали в соответствии со способами, описанными в примере 13-1, только на первой стадии синтеза использовали 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту вместо 2-(трет-бутоксикарбонил)-6-(3-хлорфенокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты. Альтернативно, на стадии 4 синтеза, описанного в примере 13-1, эфирный интермедиат гидролизировали непосредственно с получением соответствующей карбоновой кислоты, указанной выше.

Стадия 4. Синтез (1aS,9S,19aR,Z)-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабикло[13.1.0]гексадек-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоновой кислоты



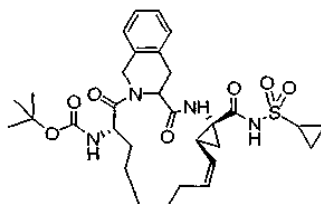
Неочищенный (1aS,9S,19aR,Z)этил-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-диазабикло[13.1.0]гексадек-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-19a-карбоксилат (86 мг, 0.16 ммоль) растворили в 1.0 мл смеси ТГФ:MeOH:H₂O (2:1:1).

Добавили моногидрат гидроксида лития (40 мг, 0.96 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и охладили 5 мл 1н. HCl. Продукт проэкстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали перед загрузкой на колонку с силикагелем Biotage 12s и элюированием 35% EtOAc/CHCl₃ с 0.1% AcOH с получением продукта во фракциях 49-69, используя 13 мм контрольные пробирки, время сбора за 8 с. Продукт представлял собой твердый белый осадок (20 мг, 23%).

¹H ЯМР (d₆-ацетон, 500 МГц): δ 7.15-7.34 (м, 4H), 5.48-5.56 (м, 1H), 5.24 (т, 1H), 5.17 (д, 1H), 5.04-5.10 (м, 1H), 4.90-4.95 (м, 1H), 4.76 (д, 1H), 4.03-4.13 (м, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.04-3.12 (м, 1H), 2.75-2.94 (м, 2H), 2.22-2.39 (м, 2H), 0.78-2.19 (м, 20H).

МС m/e 510.2 (M⁺-H).

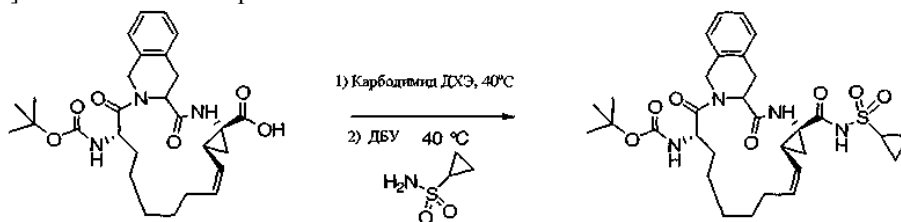
Пример 13-11.



Соединение 2009

трет-Бутил (1aS,9S,19aR,Z)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамат (соединение 2009) синтезировали в соответствии со способом, описанным в примере 13-10 с дополнительной стадией присоединения.

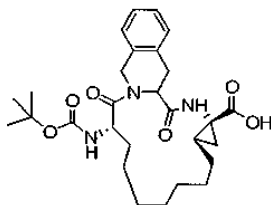
Стадия 5. Синтез трет-бутил (1aS,9S,19aR,Z)-19a-(циклопропилсульфонилкарбамоил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-тетрадекагидро-1H-11,14-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(15),2-диено[11,12-b]изохинолин-9-илкарбамата



Соединение 1 (4 мг, 0.008 ммоль) растворили в 0.1 мл дихлорэтана и добавили карбодимид CDI (4 мг, 0.02 ммоль). Реакционную массу нагревали до 40°C в течение 4 ч. Анализ методом ТСХ, проводимый в 10% MeOH/CHCl₃, показал завершение реакции с получением соединения с более высоким значением R_f. Добавили циклопропилсульфонамид (3 мг, 0.02 ммоль) и 7,11-дизабицикло[5.4.0]ундек-11-ен (ДБУ) (3 мкл, 0.02 ммоль), и реакционную массу нагрели до 50°C и перемешивали всю ночь. Смесь загрузили на колонку Biotage, размер 12, C-18 комплект для очистки, используя Horizon LC (12 м, C-18 колонку), элюент с градиентом от 20% ацетонитрил/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислотой ТФУ, до 168 - 6 мл фракций. Продукт представлял собой белое твердое вещество (1,5 мг, 30%).

МС m/e 613.2 (M⁺-H).

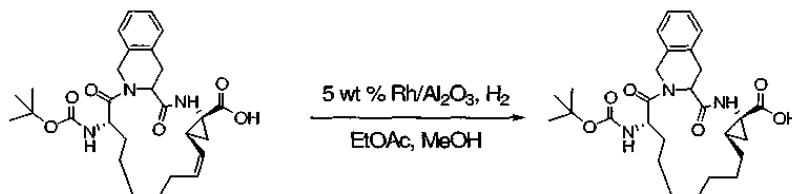
Пример 13-12.



Соединение 2011

(1aR,9S,19aR)-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-дизабицикло[13.1.0]гексадек-1(15)-ено[5,4-b]изохинолин-19a-карбоновую кислоту (соединение 2011) синтезировали в соответствии со способом, описанным в примере 13-10 с дополнительными стадиями гидрогенизации.

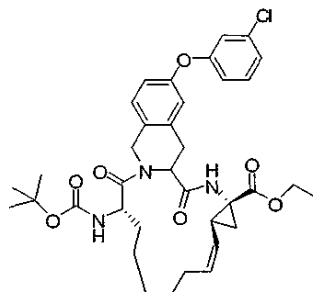
Стадия 5. Синтез (1aR,9S,19aR)-9-(трет-бутоксикарбонил)-10,18-диоксо-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-гексадекагидро-1H-2,5-дизабицикло[13.1.0]гексадека-1(15)-ено[5,4-b]изохинолин-19a-карбоновой кислоты



Соединение 2001 (5.1 мг, 0.01 ммоль) растворили в этилацетате EtOAc (400 мкл) и добавили по каплям метанол, пока исходные вещества не растворились. Добавили 0.1 экв. 5 вес.% Rh/Al₂O₃. Реакционную массу удалили и колбу заполняли H₂ из баллона 3 раза до того, как позволить реакции перемешиваться при комнатной температуре с баллоном H₂, наполняя его в течение нескольких дней. Затем реакционную массу загрузили непосредственно на колонку Biotage, размер 12, C-18 комплект для очистки, используя Horizon LC (12 м, C-18 колонка), элюент с градиентом от 20% ацетонитрила/вода до 80% ацетонитрил/вода с 0.1% трифторуксусной кислотой ТФУ, до 168 - 6 мл фракций. Продукт (1.4 мг, 27%) представлял собой бесцветный осадок.

МС m/e 512.1 (M-H).

Пример 13-13.



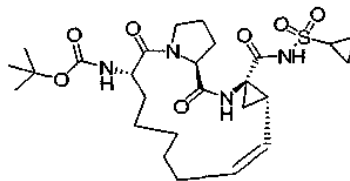
Соединение 2006

Методология.

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XII.

Некоторые соединения и интермедиаты, используемые в синтезе, были описаны в каком-либо другом источнике. Например, в схеме, представленной ниже, синтез промежуточных соединений этилового эфира 1(R)-трет-бутоксикарбониламино-2(S)-винил-циклопропанкарбоновой кислоты (1a) и 2(S)-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еновой кислоты (1c), и реакция обмена-замыкания цикла трипептида 1d осуществлялись способом, аналогичным описанному в международной заявке PCT/US2004/033970 (международная публикация № WO 2005/037214) и PCT/CA00/00353 (публикация № WO 00/59929), приведенные в настоящем описании посредством ссылки.

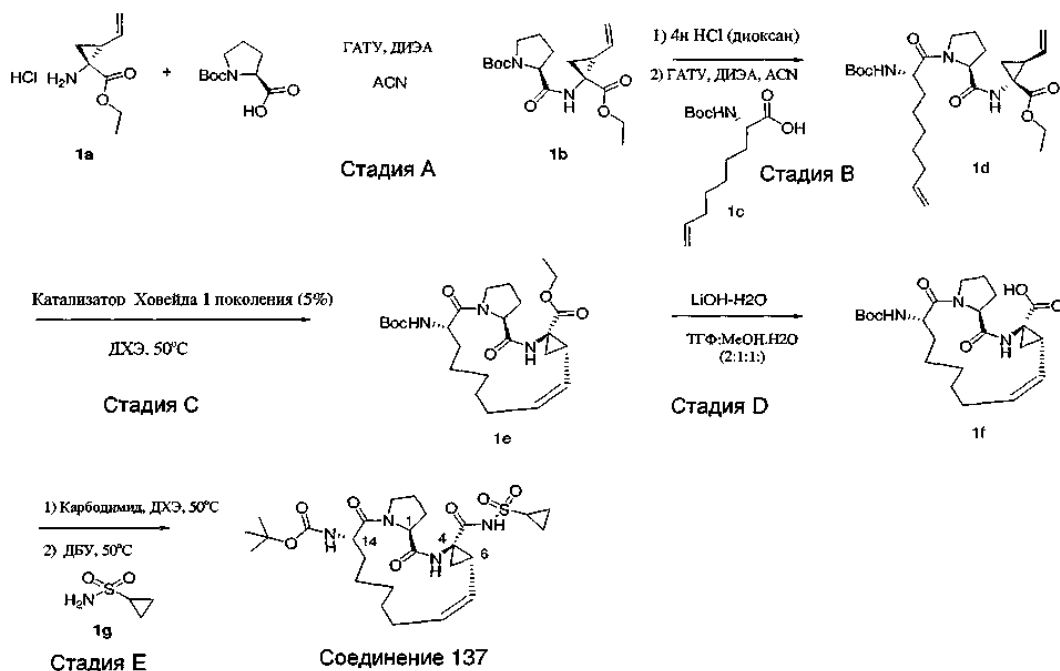
Пример 14-1.



Соединение 2137

Схема 14-1

(соединение 2137 обозначено как соединение 137 в схеме, представленной ниже).



Стадия А. Синтез (S)-трет-бутил 2-(((1R,2S)-1-(этоксикарбонил)-2-винилциклопропил)карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата (1b).

(S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (0.87 г, 4.0 ммоль), гидроклорид (1R,2S)этил 1-амино-2-винилциклопропанкарбоксилата (0.67 г, 3.5 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрамелитуроний гексафторфосфат ГАТУ (1.53 г, 4.0 ммоль) растворили в ацетонитриле (50 мл) и охладили до 0°C. Добавили по каплям N,N-диизопропилэтиламин ДИЭА (5.74 мл, 17.5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре, сконцентрировали, смешали с этилацетатом, промыли водным насыщенным раствором NaHCO_3 и сконцентрировали. Осадок очистили хроматографией на силикагеле (10% этилацетата EtOAc в гексане, 30% EtOAc в гексане и затем 50% EtOAc в гексане) с получением продукта в виде светло-желтого масла (1.19 г, 96%).

МС (ESI⁺): 375 [M+23] (S) и 253 [M+1-100] (100).

Стадия В. Синтез (1R,2S)этил 1-(((S)-1-((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)нон-8-еноил)пирролидин-5-карбоксамида)-2-винилциклопропанкарбоксилата (1d).

Дипептид 1b со стадии А (1.19 г, 3.38 ммоль) растворили в HCl в диоксане (4.0 М, 13 мл, 51 ммоль) и оставили при комнатной температуре в течение 90 мин для снятия Вос-защитных групп. Раствор сконцентрировали, затем проэкстрагировали ацетонитрилом, затем снова дважды сконцентрирован. Полученный светло-коричневый осадок, 2(S)-трет-бутоксикарбониламино-нон-8-еноевая кислота (0.95 г, 3.3 ммоль) и ГАТУ (1.4 г, 3.6 ммоль) растворили в ацетонитриле и охладили до 0°C. Добавили по каплям ДИЭА в ацетонитриле. Полученную смесь оставили для медленного повышения температуры до комнатной и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь сконцентрировали, смешали с EtOAc и промыли водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушили (Na_2SO_4) и сконцентрировали. Продукт очистили хроматографией на силикагеле (10% EtOAc и затем 30% EtOAc) с получением продукта 1d в виде светло-желтого осадка (1.5 г, 90%).

МС (ESI⁺): 528 [M+23] (S) и 406 [M+1-100] (100).

Стадия С. Синтез (1S,4R,6S,14S) 14-трет-бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновой кислоты этиловый эфир (1e).

Продукт со стадии В (1d, 0.6 г, 1.2 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтаноле (120 мл), раствор дегазировали и наполнили азотом (1 атмосфера). Затем добавили катализатор Ховейда 1-го поколения (0.036 г, 0.060 ммоль). Полученную смесь затем дегазировали и заполнили азотом (1 атмосфера), нагрели до 50°C и перемешивали в течение 16 ч и сконцентрировали. Смесь очистили хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в гексане, 50% EtOAc в гексане, и затем 60% EtOAc в гексане) с получением продукта 1e в виде бледно-желтого осадка (0.44 г, 76%).

МС (ESI⁺): 478 [M+1] (S) и 378 [M+1-100] (100).

Стадия D. Синтез (1S,4R,6S,14S) 14-трет-бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновой кислоты (1f).

Макроциклический эфир 1e со стадии С (1.0 г, 2.1 ммоль) сначала растворили в ТГФ (3 мл), затем

добавили метанол (3 мл) и воду (1.5 мл) с последующим добавлением LiOH-H₂O (3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч и сконцентрировали досуха. Осадок сначала вновь растворили в воде (10 мл), затем подкислили водной HCl (3.0 н, 2.2 мл, 6.6 ммоль). Водный слой проэкстрагировали этилацетатом EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои высушили сульфатом натрия и сконцентрировали с получением кислоты 1f (0.93 г, 99%).

МС (ESI⁺): 450 [M+1] (S) и 350 [M+1-100] (100).

Стадия Е. Синтез (1S,4R,6S,14S) трет-бутил 4-циклопропансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамата (соединение 137).

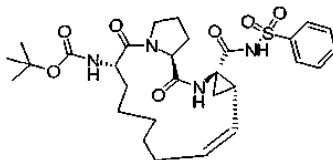
Макроциклическую кислоту 1f со стадии D (0.983 г, 2.19 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтane DriSolve (15 мл). Затем добавили карбонилдимидазол (0.479 г, 2.95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры и добавили циклопропансульфонамид (0.358 г, 2.95 ммоль) с последующим добавлением ДБУ (0.406 мл, 2.95 ммоль). Реакционную смесь вновь нагрели до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии показал, что реакция полностью завершена. Смесь охладил до комнатной температуры и добавили дихлорметан (15 мл). Полученную смесь промыли водной хлороводородной кислотой (0.5 н, 5 мл) и водой. Органический слой отделили, высушили сульфатом натрия и сконцентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагеле (40% EtOAc в гексане, 60% EtOAc в гексане, 80% EtOAc в гексане и затем 100% EtOAc) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (соединение 137, 1.05 г, 87%).

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 0.96-1.02 (м, 2H), 1.08-1.13 (м, 1H), 1.18-1.54 (м, 18H), 1.69-1.73 (м, 1H), 1.83-2.05 (м, 3H), 2.19-2.23 (м, 2H), 2.39-2.47 (м, 2H), 2.81-2.92 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.97 (т, 1H), 5.64-5.71 (м, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 8.36 (уш.с, 1H), 10.70 (уш.с, 1H).

МС (APCI⁺): 453.1 (MH⁺- Boc).

Соединения в следующих примерах получали в соответствии со способами, аналогичным описанным в примере 1 выше, заменяя циклопропансульфонамид другими соответствующими сульфонидами на стадии Е, схема 14-1. Используемые сульфонидами или приобретались в коммерческих источниках, или получали барботированием безводного аммиака через раствор соответствующих сульфониловхлоридов в тетрагидрофуране при -10°C с последующим фильтрованием для удаления неорганических солей и концентрированием с получением чистого продукта, который обычно использовали непосредственно далее без дальнейшей очистки.

Пример 14-2.



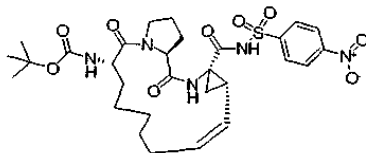
Соединение 2101

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-бензолсульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид бензолсульфонилом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.22-1.55 (м, 19H), 1.79-2.09 (м, 3H), 2.21-2.37 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03 (м, 1H), 4.33-4.44 (м, 3H), 5.24 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 7.58-7.62 (м, 2H), 7.69-7.73 (м, 1H), 7.94-7.97 (м, 2H), 8.36 (уш.с, 1H), 11.10 (уш.с, 1H).

МС m/z 587.2 (APCI⁻, M-1).

Пример 14-3.



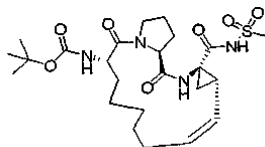
Соединение 2102

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-нитробензолсульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-нитробензолсульфонилом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.23-1.59 (м, 19H), 1.81-2.09 (м, 3H), 2.23-2.44 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.05 (м, 1H), 4.32-4.46 (м, 3H), 5.24 (к, 1H), 6.01 (уш.д, 1H), 8.21-8.24 (м, 2H), 8.43-8.48 (м, 3H).

МС m/z 632.2 (APCI⁻, M-1).

Пример 14-4.



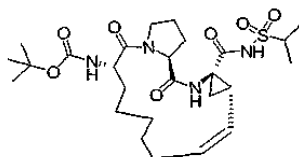
Соединение 2103

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-метилсульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид метилсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.26-1.55 (м, 18H), 1.69-1.73 (м, 1H), 1.83-2.09 (м, 3H), 2.19-2.25 (м, 2H), 2.39-2.44 (м, 1H), 2.50-2.60 (м, 1H), 3.16 (с, 3H), 3.64-3.77 (м, 1H), 3.95-4.03 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.70 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1 Б), 8.36 (уш.с, 1H), 10.74 (уш.с, 1H).

МС m/z 525.2 (APCI-, M-1).

Пример 14-5.



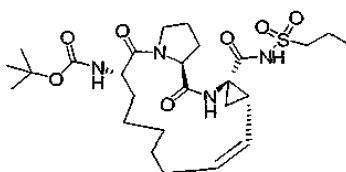
Соединение 2104

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-изопропилсульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид изопропилсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.55 (м, 24H), 1.71-1.74 (м, 1H), 1.80-2.06 (м, 3H), 2.19-2.26 (м, 2H), 2.40-2.54 (м, 2H), 3.60-3.73 (м, 2H), 4.03-4.08 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.66 (к, 1H), 6.01 (уш.д, 1H), 8.40 (уш.с, 1H), 10.36 (уш.с, 1H).

МС m/z 553.3 (APCI-, M-1).

Пример 14-6.



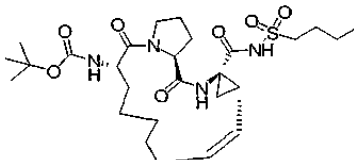
Соединение 2105

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-пропилсульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид пропилсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.00 (т, 3H), 1.18-1.55 (м, 18H), 1.70-2.07 (м, 6 H), 2.21-2.25 (м, 2H), 2.41-2.54 (м, 2H), 3.17-3.25 (м, 1H), 3.33-3.40 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.97 (т, 1H), 5.68 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 8.38 (уш.с, 1H), 10.46 (уш.с, 1H).

МС m/z 553.3 (APCI-, M-1).

Пример 14-7.



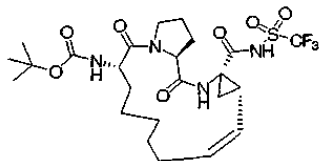
Соединение 2106

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(н-бутилсульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид н-бутилсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 0.93 (т, 3H), 1.25-1.55 (м, 18H), 1.65-1.74 (м, 3H), 1.84-2.07 (м, 5H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.43-2.51 (м, 2H), 3.18-3.26 (м, 1H), 3.37-3.44 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.43 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.68 (к, 1H), 6.02 (уш.д, 1H), 8.40 (уш.с, 1H), 10.48 (уш.с, 1H).

МС m/z 567.3 (APCI-, M-1).

Пример 14-8.

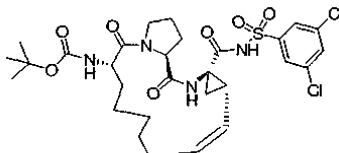


Соединение 2107

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(трифторметилсульфониламинокарбонил)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид трифторметилсульфонамидом на стадии Е.

МС m/z 579.2 (APCI-, M-1).

Пример 14-9.



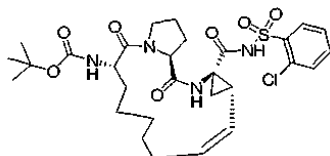
Соединение 2108

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3,5-дихлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3,5-дихлорбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.63 (м, 19H), 1.82-2.11 (м, 3H), 2.20-2.37 (м, 4H), 3.67-3.73 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.50 (м, 3H), 5.31 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 7.85 (с, 3H), 8.42 (уш.с, 1H), 11.46 (уш.с, 1H).

МС m/z 655.2 (APCI-, M-1).

Пример 14-10.



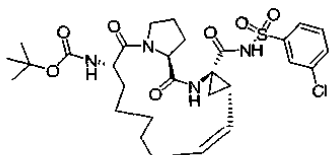
Соединение 2109

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-хлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2-хлорбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.55 (м, 19H), 1.84-2.11 (м, 3H), 2.22-2.42 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.00-4.06 (м, 1H), 4.34-4.43 (м, 2H), 4.55 (т, 1H), 5.50 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 7.55-7.72 (м, 3H), 8.17 (дд, 1H), 8.39 (уш.с, 1H), 11.26 (уш.с, 1H).

МС m/z 621.2 (APCI-, M-1).

Пример 14-11.



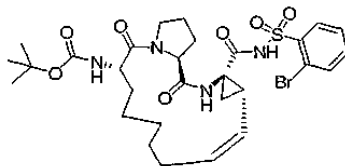
Соединение 2110

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-хлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-хлорбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.59 (м, 19H), 1.81-2.10 (м, 3H), 2.21-2.37 (м, 4H), 3.68-3.72 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.46 (м, 3H), 5.29 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 7.62-7.67 (м, 1H), 7.74-7.76 (м, 1H), 7.89-7.92 (м, 2H), 8.40 (уш.с, 1H), 11.28 (уш.с, 1H).

МС m/z 621.2 (APCI-, M-1).

Пример 14-12.

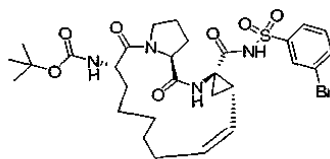
**Соединение 2111**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-бромбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2-бромбензолсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.57 (м, 19H), 1.84-2.12 (м, 3H), 2.21-2.41 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.34-4.43 (м, 2H), 4.61 (т, 1H), 5.53 (к, 1H), 5.98 (уш. д, 1H), 7.57-7.64 (м, 2H), 7.82-7.85 (м, 1H), 8.20-8.23 (м, 1H), 8.39 (уш.с, 1H), 11.28 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 667.1 (60, M+1), 586.1 (100).

Пример 14-13.

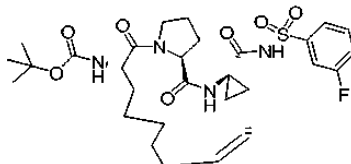
**Соединение 2112**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-бромбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-бромбензолсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.59 (м, 19H), 1.81-2.10 (м, 3H), 2.20-2.40 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.46 (м, 3H), 5.31 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 7.56-7.60 (м, 1H), 7.88-8.04 (м, 3H), 8.40 (уш.с, 1H), 11.29 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 667.1 (M+1).

Пример 14-14.

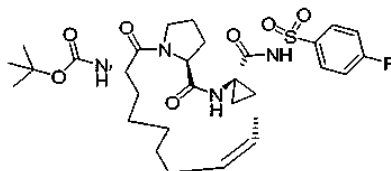
**Соединение 2113**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-фторбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-фторбензолсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.59 (м, 19H), 1.81-2.10 (м, 3H), 2.22-2.36 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03-4.05 (м, 1H), 4.32-4.48 (м, 3H), 5.25 (к, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 7.48-7.53 (м, 1H), 7.64-7.70 (м, 2H), 7.78-7.81 (м, 1H), 8.37 (уш.с, 1H), 11.22 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

Пример 14-15.

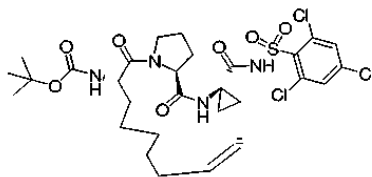
**Соединение 2114**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-фторбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-фторбензолсульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.57 (м, 19H), 1.81-2.10 (м, 3H), 2.21-2.37 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03-4.05 (м, 1H), 4.32-4.47 (м, 3H), 5.23-5.30 (м, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 7.35-7.40 (м, 2H), 8.00-8.04 (м, 2H), 8.38 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

Пример 14-16.

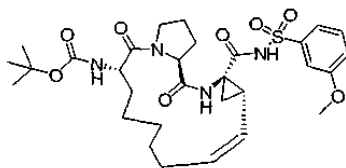
**Соединение 2115**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2,4,6-трихлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2,4,6-трихлорбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.62 (м, 19H), 1.84-2.10 (м, 3H), 2.22-2.42 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.34-4.38 (м, 2H), 4.57 (т, 1H), 5.53 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 7.72 (с, 2H), 8.43 (уш.с, 1H), 11.42 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 691.0 (M+1).

Пример 14-17.

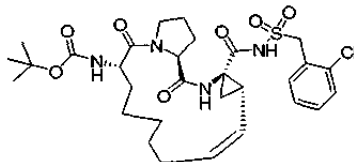
**Соединение 2116**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-метоксибензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-метоксибензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.57 (м, 19H), 1.81-2.09 (м, 3H), 2.20-2.34 (м, 4H), 3.66-3.72 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.32-4.41 (м, 2H), 4.47 (т, 1H), 5.26 (к, 1H), 5.94 (уш.д, 1H), 7.23-7.26 (м, 1H), 7.46-7.53 (м, 3H), 8.38 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 617.3 (M+1).

Пример 14-18.

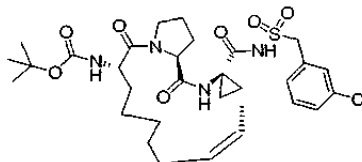
**Соединение 2117**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((2-хлорфенил)метан-сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид (2-хлорфенил)метансульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.60 (м, 18H), 1.75-2.18 (м, 6H), 2.42-2.52 (м, 2H), 3.58-3.64 (м, 1H), 3.98-4.03 (м, 1H), 4.31-4.38 (м, 2H), 4.78 (д, 1H), 4.91 (д, 1H), 5.11 (т, 1H), 5.74 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 7.35-7.53 (м, 4H), 8.36 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

Пример 14-19.

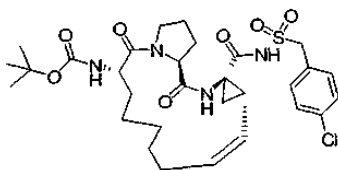
**Соединение 2118**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((3-хлорфенил)метан-сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид (3-хлорфенил)метансульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.58 (м, 18H), 1.72-1.97 (м, 4H), 2.08-2.16 (м, 2H), 2.37-2.44 (м, 2H), 3.59-3.64 (м, 1H), 3.97 (м, 1H), 4.30-4.35 (м, 2H), 4.67 (с, 2H), 5.06 (т, 1H), 5.71 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 7.34-7.45 (м, 4H), 8.29 (уш.с, 1H), 10.52 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

Пример 14-20.



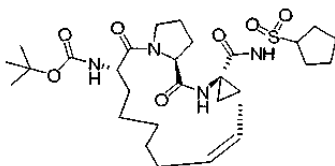
Соединение 2119

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-хлорфенил)метан-сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид (4-хлорфенил)метансульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.58 (м, 18H), 1.73-1.97 (м, 4H), 2.11-2.15 (м, 2H), 2.37-2.44 (м, 2H), 3.58-3.64 (м, 1H), 3.94-3.97 (м, 1H), 4.30-4.35 (м, 2H), 4.65 (с, 2H), 5.06 (т, 1H), 5.72 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 7.38-7.43 (м, 4H), 8.28 (уш.с, 1H), 10.40 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

Пример 14-21.



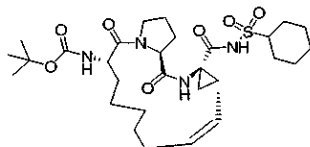
Соединение 2120

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-циклопентансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид циклопентансульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-2.07 (м, 30H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.39-2.50 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.92-4.06 (м, 2H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.96 (т, 1H), 5.67 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 8.37 (уш.с, 1H), 10.48 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 579.2 (M-1).

Пример 14-22.



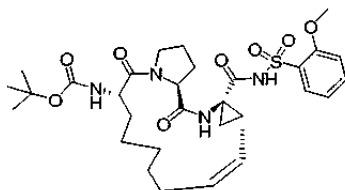
Соединение 2121

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-циклогексансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии теми же процедурами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид циклогексансульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-2.24 (м, 34H), 2.43-2.48 (м, 2H), 3.30-3.38 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.97 (т, 1H), 5.67 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 8.38 (уш.с, 1H), 10.30 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 593.3 (M-1).

Пример 14-23.



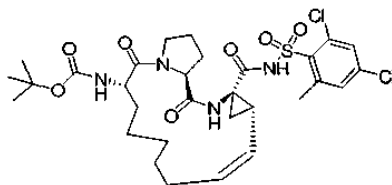
Соединение 2122

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метоксибензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2-метоксибензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.60 (м, 19H), 1.81-2.14 (м, 3H), 2.20-2.30 (м, 4H), 3.68-3.74 (м, 1H), 3.95-3.97 (м, 1H), 3.97 (с, 3H), 4.38-4.46 (м, 2H), 4.58-4.62 (м, 1H), 5.41 (к, 1H), 5.93 (уш.д, 1H), 7.09 (т, 1H), 7.19 (д, 1H), 7.63 (т, 1H), 7.91 (дд, 1H), 8.30 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 617.2 (M-1).

Пример 14-24.

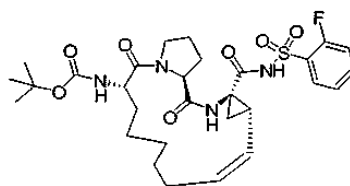
**Соединение 2123**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2,4-дихлор-6-метилбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2,4-дихлор-6-метилбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.59 (м, 19H), 1.81-2.09 (м, 3H), 2.22-2.40 (м, 4H), 2.77 (с, 3H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.34-4.43 (м, 2H), 4.53 (т, 1H), 5.50 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.56 (с, 1H), 8.42 (уш.с, 1H), 11.33 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 669.1 (M-1).

Пример 14-25.

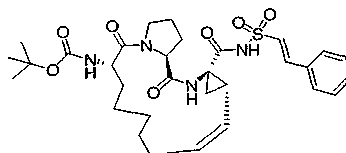
**Соединение 2124**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-фторбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2-фторбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.59 (м, 19H), 1.83-2.11 (м, 3H), 2.21-2.42 (м, 4H), 3.67-3.73 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.34-4.48 (м, 3H), 5.44 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 7.33-7.42 (м, 2H), 7.73-7.79 (м, 1H), 7.96-7.77 (м, 1H), 8.38 (уш.с, 1H), 11.30 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

Пример 14-26.

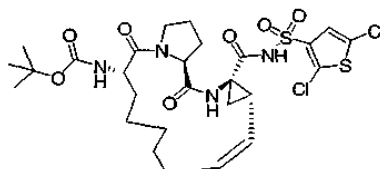
**Соединение 2125**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((E)-2-фенилэтен)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид (E)-2-фенилэтенсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.54 (м, 18H), 1.65-1.68 (м, 1H), 1.81-2.09 (м, 3H), 2.18-2.26 (м, 2H), 2.34-2.46 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.85 (т, 1H), 5.44 (к, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 7.13 (д, 1H), 7.47-7.50 (м, 3H), 7.58 (д, 1H), 7.69-7.71 (м, 2H), 8.33 (уш.с, 1H), 10.87 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 613.2 (M-1).

Пример 14-27.

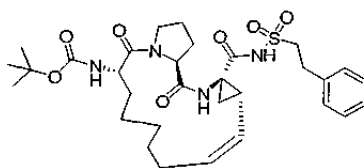
**Соединение 2126**

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2,5-дихлортиофен-3-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2,5-дихлортиофен-3-сульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.54 (м, 18H), 1.62-1.66 (м, 1H), 1.83-2.09 (м, 3H), 2.20-2.28 (м, 2H), 2.37-2.45 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.33-4.43 (м, 2H), 4.63 (т, 1H), 5.56 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 7.28 (с, 1H), 8.44 (уш.с, 1H), 11.33 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 661.1 (M-1).

Пример 14-28.



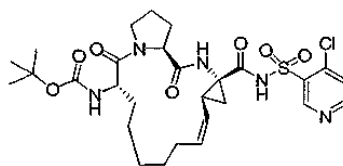
Соединение 2127

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-фенилэтан)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2-фенилэтансульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.60 (м, 18H), 1.74-1.78 (м, 1H), 1.83-2.11 (м, 3H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.44-2.50 (м, 2H), 2.98-3.07 (м, 2H), 3.46-3.54 (м, 1H), 3.65-3.74 (м, 2H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.32-4.44 (м, 2H), 5.08 (т, 1H), 5.63 (к, 1H), 6.01 (уш.д, 1H), 7.23-7.35 (м, 5H), 8.38 (уш.с, 1H), 10.60 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 615.2 (M-1).

Пример 14-29.

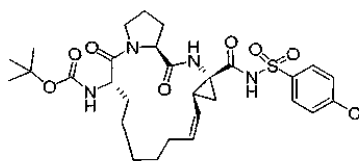


Соединение 2128

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-хлорпиридин-3-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-хлорпиридин-3-сульфонамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 523.1 (M-1).

Пример 14-30.

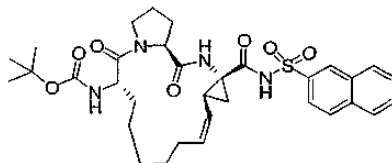


Соединение 2129

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-хлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-хлорбензолсульфонамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 523.1 (M-1).

Пример 14-31.

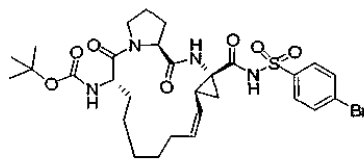


Соединение 2130

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(нафтален-2-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид нафтален-2-сульфонамидом на стадии E.

МС (APCI+) m/z 539.1 (MH⁺-Вос).

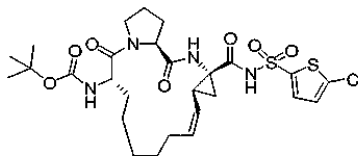
Пример 14-32.



Соединение 2131

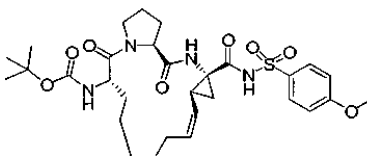
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-бромбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как

описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-бромбензолсульфонамидом на стадии Е.
МС (APCI+) m/z 567.0 (MH^+ -Boc).
Пример 14-33.



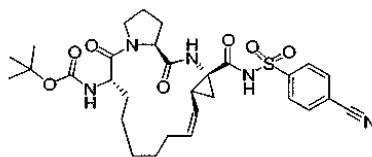
Соединение 2132

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(5-хлортиофен-2-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 5-хлортиофен-2-сульфонамидом на стадии Е.
МС (APCI-) m/z 628.2 (M-1).
Пример 14-34.



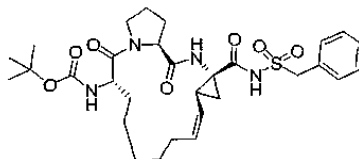
Соединение 2133

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-метоксibenзол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-метоксибензолсульфонамидом на стадии Е.
МС (APCI-) m/z 617.2 (M-1).
Пример 14-35.



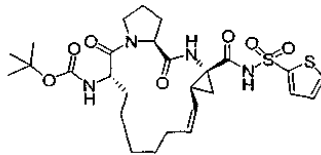
Соединение 2134

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-цианобензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 4-цианобензолсульфонамидом на стадии Е.
МС (APCI-) m/z 612.2 (M-1).
Пример 14-36.



Соединение 2135

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-фенилметансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид фенилметансульфонамидом на стадии Е.
МС (APCI-) m/z 601.2 (M-1).
Пример 14-37.



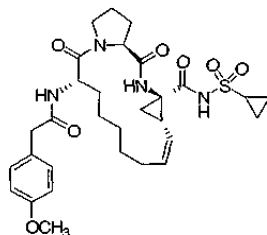
Соединение 2136

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(тиофен-2-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид тиофен-2-сульфонамидом на стадии Е.
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 11.70 (уш.с, 1H), 8.76 (уш.с, 1H), 8.04 (уш.с, 1H), 7.73 (уш.с, 1H), 7.18 (уш.с, 1H), 7.00 (уш.с, 1H), 5.32 (к, 1H), 4.74 (т, 1H), 4.21 (т, 1H), 4.18-4.08 (м, 1H), 3.93-3.83 (м, 1H),

3.62-3.49 (м, 1H), 2.46-2.30 (м, 1H), 2.19-2.04 (м, 3H), 2.03-1.79 (м, 2H), 1.77-1.59 (м, 2H), 1.51-1.40 (м, 2H), 1.41-1.21 (м, 14H), 1.21-1.05 (м, 2H).

МС (APCI+) m/z 495.1 (MH^+ -Boc).

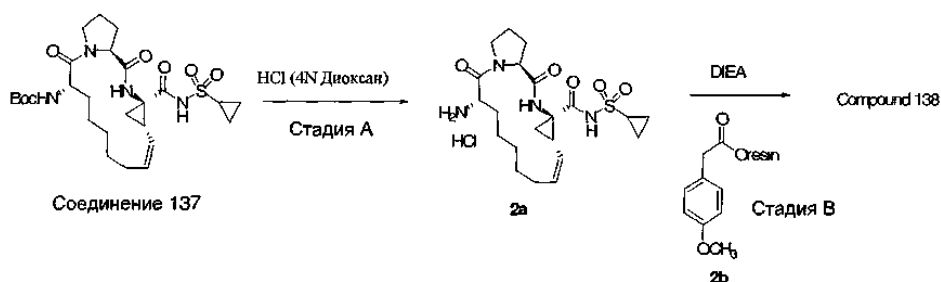
Пример 14-38.



Соединение 2138

Соединение 2138 (отмечено в схеме ниже как соединение 138) синтезировали согласно схеме 14-2, показанной ниже.

Схема 14-2



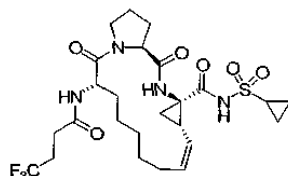
Стадия А. Синтез гидрохлорида ((Z)-14-амино-2,15-диоксо-3,16-дизатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбонил)амида (1S,4R,6S,14S)циклопропансульфоновой кислоты (2a).

Соединение 137 (как указано в схеме, отображенной выше) (0.25 г, 0.45 ммоль) растворили в 4 М HCl в 1,4-диоксане (1.1 мл, 4.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин и сконцентрировали с получением соединения 2a в виде светло-желтого твердого осадка (0.22 г, 100%).

Стадия В. Синтез (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-циклопропансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дизатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамида (соединение 138).

Гидрохлорид аммония 2a (0.025 г, 0.051 ммоль) растворили в дихлорметане и ТГФ (1:1, 3 мл). Добавили эфирную смолу TFP (тетрафторфениловый эфир) 2b (0.077 ммоль) и ДИЭА (0.031 мл, 0.18 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали. Осадок очистили хроматографией на силикагеле (1% HCO₂H и 40% AcOEt в гексане, 1% HCO₂H и 50% AcOEt в гексане, 1% HCO₂H и 60% EtOAc в гексане, 1% HCO₂H и 75% EtOAc в гексане, и 1% HCO₂H и 80% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта в виде белого твердого осадка МС (ESI+): 623 [M+23] (60), 501 [M+1] (80) и 408 (100).

Пример 14-39.

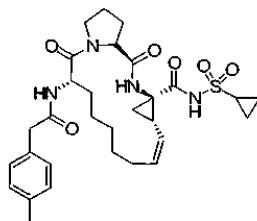


Соединение 2139

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дизатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-4,4,4-трифторбутирамид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя тетрафторфениловый эфир TFP 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 4,4,4-трифторбутановой кислоты на стадии В.

МС (ESI+) m/z 577 [M+1] (100).

Пример 14-40.

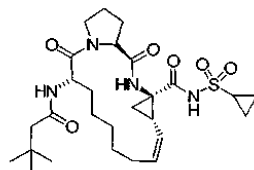


Соединение 2140

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-2-п-толилацетамид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя TFP эфир 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 2-п-толилуksусной кислоты на стадии B.

МС (ESI+) m/z 585 [M+1] (100).

Пример 14-41.

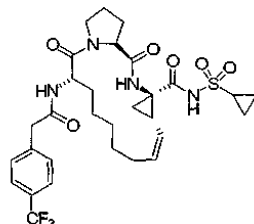


Соединение 2141

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-3,3-диметилбутираид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя TFP эфир 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 3,3-диметил-бутановой кислоты на стадии B.

МС (ESI+) m/z 585 [M+1] (100).

Пример 14-42.

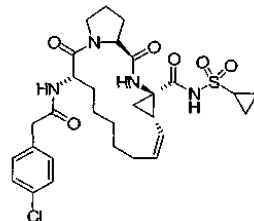


Соединение 2142

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-2-(4-трифторметилфенил)ацетамид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя TFP эфир 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 2-(4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты на стадии B.

МС (ESI+) m/z 639 [M+1] (100).

Пример 14-43.

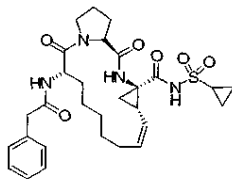


Соединение 2143

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-2-(4-хлор-фенил)-ацетамид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя TFP эфир 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты на стадии B.

МС (ESI+) m/z 605 [M] (100).

Пример 14-44.

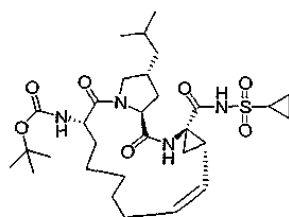


Соединение 2144

(1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-Циклопропансульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-ил)-2-фенил-ацетамид синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 14-38, заменяя TFP эфир 2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (2b, схема 14) на TFP эфир 2-фенилуксусной кислоты на стадии В.

МС (ESI+) m/z 593 [M+23] (40), 571 [M+1] (75) и 408 (100).

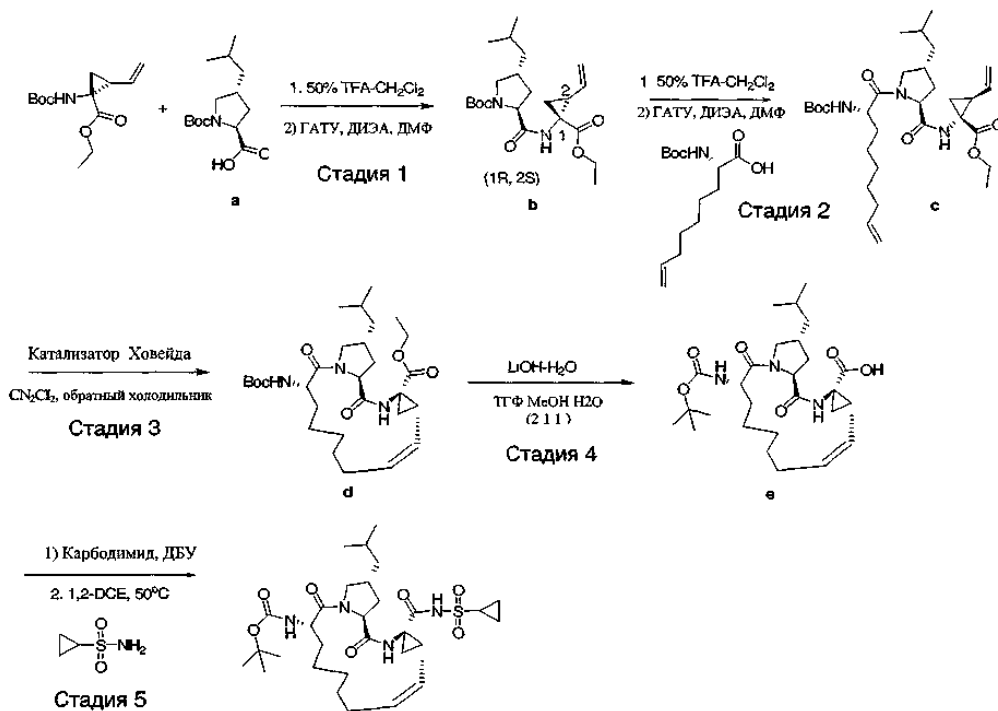
Пример 14-45.



Соединение 2147

(1S,4R,6S,14S,18R)-трет-Бутил 4-циклопропилсульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazа-18-(2-метилпропил)трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со схемой 14-3, показанной ниже (соединение 2147 обозначено как соединение 147 в схеме 14-3 ниже).

Схема 14-3



Соединение 147

Стадия 1. Защитную группу с винилциклопропил-Вос-амина (68 мг, 0.27 ммоль) удалили в 50% ТФУ-CH₂Cl₂ при 0°C, смесь сконцентрировали для удаления растворителей и высушили под вакуумом. Кислоту а (60 мг, 0.22 ммоль) в CH₃CN (2 мл) охладили до 0°C, к раствору добавили ГАТУ (84 мг, 0.22 ммоль), ДИЭА (110 мг, 0.88 ммоль) с последующим добавлением амина в CH₃CN (2 мл) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь сконцентрировали для удаления растворителя, затем растворили в этилацетате EtOAc (5 мл), промыли водой (10 мл). Отделенный органический слой высушили (Na₂SO₄), сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (20-50% EtOAc-гексан) с получением соединения b в виде светло-желтой жидкости (40 мг, 45%).

МС (APCI+): m/z 309.2 (M-Вос+1).

Стадия 2. Защитную группу с продукта Вос-амина b со стадии 1 (40 мг, 0.098 ммоль) удалили в 50% ТФУ-CH₂Cl₂ при 0°C в течение 1 ч. Амин сконцентрировали и высушили под вакуумом. Кислоту (29 мг, 0.11 ммоль) в CH₃CN (2 мл) охладили до 0°C и к раствору добавили О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (41 мг, 0.11 ммоль), ДИЭА (51 мг, 0.39 ммоль) с последующим добавлением амина в CH₃CN (2 мл) и раствор перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь сконцентрировали, растворили в EtOAc (10 мл), промыли водой (1×10 мл). Органический слой высушили (Na₂SO₄), сконцентрировали с получением соединения с в виде светло-желтого твердого вещества (43 мг, 78%).

МС (APCI+): m/z 462.2 (M-Вос).

Стадия 3. Раствор соединения с (43 мг, 0.077 ммоль) в CH₂Cl₂ (0.01 М) дегазировали барботированием N₂ в течение 2 ч. Затем добавили катализатор 1-го поколения Ховейда (3 мг) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали, очистили колоночной хроматографией (5% MeOH-CH₂Cl₂) с получением соединения d в виде коричневого порошка (31 мг, 76%).

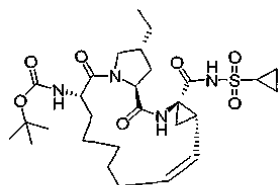
МС (APCI+): m/z 434.2 (M-Вос+1).

Стадия 4. К раствору неочищенного эфира d (31 мг, 0.058 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (2: 1 мл) добавили LiOH·H₂O (в 1 мл воды) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии ЖХ-МС показал полное завершение гидролиза. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением растворителя, вновь растворили в EtOAc (5 мл) и нейтрализовали 0.1н. HCl. Органический слой отделили и водный слой вновь промыли EtOAc (5 мл). Объединенные органические слои высушили (Na₂SO₄) и сконцентрировали с получением e в виде коричневого масла (30 мг, 85%).

Стадия 5. К неочищенной кислоте e (30 мг, 0.059 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3 мл) добавили CDI (29 мг, 0.18 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Затем добавили циклопропилсульфонамид (29 мг, 0.24 ммоль) с последующим добавлением ДБУ (36 мг, 0.24 ммоль) и перемешивание продолжали при той же температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавили CH₂Cl₂ (10 мл), промыли водой (20 мл). Органический слой высушили (Na₂SO₄), сконцентрировали и очистили, используя препаративную ТСХ (5% MeOH-CH₂Cl₂) с получением 6.3 мг (17%) желаемого продукта Соединения 2147.

МС (APCI-): m/z 607.3 (M-1).

Пример 14-46.

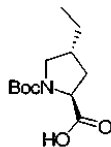


Соединение 2145

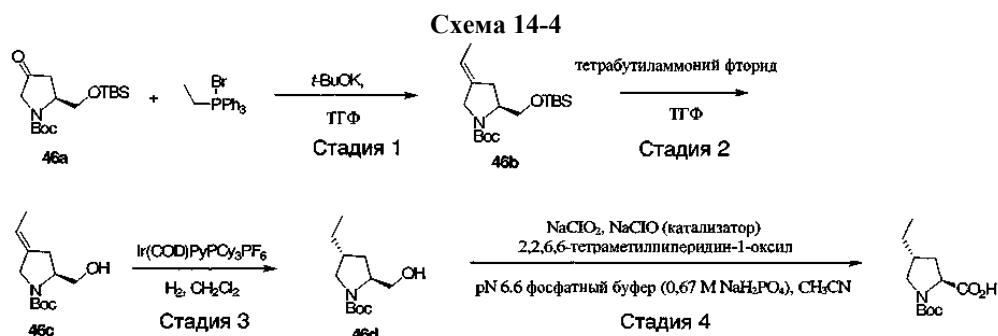
(1S,4R,6S,14S,18R)-трет-Бутил 4-циклопропилсульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диаза-18-этил-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способом, как описано в синтезе соединения 2148 выше, заменяя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-изобутилпирролидин-2-карбоновую кислоту (a) на (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпирролидин-2-карбоновую кислоту на стадии 1.

МС (APCI+): m/z 481.2(M-Вос+1).

Пример 14-46a.



(2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-этилпирролидин-2-карбоновую кислоту синтезировали в соответствии со следующей схемой 14-4.



Стадия 1. К этилтрифенилфосфоний бромиду (8.17 г, 22 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавили 1 М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (22 мл) при комнатной температуре. После 1 ч перемешивания к смеси добавили раствор кетона 46а (2.9 г, 8.8 ммоль), который был получен в соответствии со способом, описанным в литературе, из (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (J. Org. Chem. 2003, 68, 3923-3931), в ТГФ (5 мл), и перемешивали в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (15% EtOAc-гексан) показал полное завершение реакции. Реакционную смесь охладили ледяной водой (75 мл) и проэкстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4), сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (10%, 20% EtOAc/Гексан) с получением 46b в виде светло-желтой жидкости, 2.85 г (95%).

МС (APCI+): m/z 130.1 (M-Boc+1).

Стадия 2. К раствору силлэфира 46b (3 г, 8.78 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавили твердое вещество TBAF·3H₂O (5.54 г, 17.57 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (25, 40% EtOAc-гексан) с получением 46с, 1.98 г (98%).

МС (APCI+): m/z 128.1 (M-Boc+1).

Стадия 3. Спирт 46с (1.98 г, 8.71 ммоль) в CH_2Cl_2 (174 мл, 0.2 М) обрабатывали $\text{Ir}(\text{COD})\text{PyPCy}_3\text{PF}_6$ (катализатор Крэбтри) (0.21 г, 0.26 ммоль) в течение 24 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь сконцентрировали с удалением растворителя и очистили колоночной хроматографией (40% EtOAc-гексан) с получением 46d в виде оранжевого масла, 1.94 г (97%).

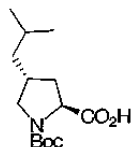
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4.40 (уш.с, 1H), 4.05 (м, 1H), 3.65-3.56 (м, 2H), 3.55-3.48 (дд, 1H), 3.02-2.90 (т, 1H), 2.30-2.04 (м, 1H), 1.72-1.60 (м, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.80-1.60 (м, 2H), 0.96 (т, 3H).

МС (APCI+): m/z 130.1 (M-Boc+1).

Стадия 4. До проведения реакции были приготовлены растворы двух окислителей. Первый раствор состоял из NaClO_2 (0.99 г, 8.72 ммоль) в 4 мл воды (~2М). Второй включал 0.26 мл отбеливателя (NaOCl), растворенного в 4 мл воды. Спирт 46d (1 г, 4.36 ммоль) растворили в смеси 3:2 (30 мл:20 мл) $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NaH}_2\text{PO}_4$ буфера (pH 6.6, 0.67 М) и нагрели до 45°C. Реакционную смесь обработали ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил) (0.07 г, 0.44 ммоль) с последующим одновременным добавлением по каплям (за 1 ч) растворов двух окислителей. После перемешивания в течение 15 ч при 45°C реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавляли по каплям насыщенный раствор Na_2SO_3 до тех пор, пока реакционная смесь не обесцветилась. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением ацетонитрила CH_3CN под вакуумом, и pH полученной смеси довели до pH>10 1 М NaOH, и смесь дважды промыли диэтиловым эфиром. Затем раствор осторожно подкислили 1 М HCl при 0°C до pH<3 и проэкстрагировали этилацетатом EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4) и сконцентрировали с получением конечного желательного продукта, 1 г (99%).

МС (APCI-): m/z 242.1 (M-1).

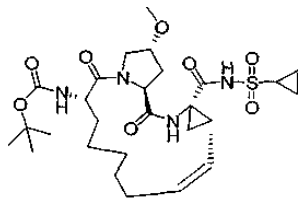
Пример 14-46b.



(2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-изобутилпирролидин-2-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному в примере 14-46а выше, заменяя этилтрифенилфосфоний бромид на стадии 1 на изобутилтрифенилфосфоний бромид.

МС (APCI+): 172.1(M-Boc+1).

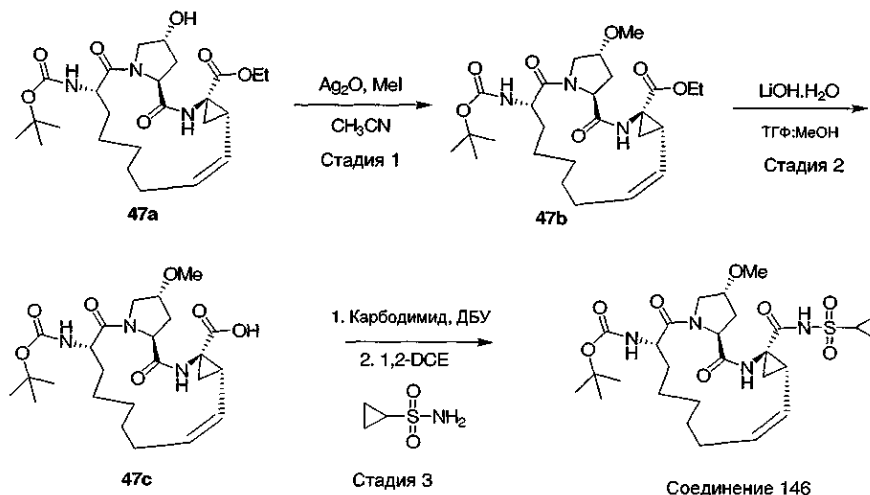
Пример 14-47.



Соединение 2146

(1S,4R,6S,14S,18R)-трет-Бутил 4-циклопропилсульфонаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диаза-18-метокси-трицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат (обозначен как соединение 146 в схеме 14-5 ниже) синтезировали в соответствии со следующей схемой 14-5.

Схема 14-5



Стадия 1. К раствору гидроксимакроцикла 47a (200 мг, 0.405 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавили Ag_2O (94 мг, 0.405 ммоль) с последующим добавлением MeI (0.3 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (4% MeOH- CH_2Cl_2) с получением 47b в виде белого осадка, 150 мг.

МС (APCI⁺): m/z 408.2 (M-Вос +1).

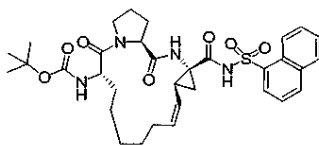
Стадия 2. К неочищенному эфиру 47b (150 мг, 0.295 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (2:1 мл) добавили $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (62 мг, растворенных в 1 мл H_2O) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением растворителей, разбавили EtOAc (5 мл) и нейтрализовали 0.1н. HCl. Органический слой отделили и водный слой вновь промыли этилацетатом EtOAc (5 мл). Объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4) и сконцентрировали с получением 47c (112 мг).

МС (APCI⁺): m/z 380.1 (M-Вос).

Стадия 3. К неочищенной кислоте 47c (112 мг, 0.234 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) добавили карбодимид CDI (114 мг, 0.701 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C. После 3 ч к смеси добавили циклопропилсульфонамид (170 мг, 1.40 ммоль) с последующим добавлением ДБУ (213 мг, 1.40 ммоль) и перемешивание продолжали при той же температуре в течение 15 ч (в течение ночи). Реакционную смесь разбавили CH_2Cl_2 (10 мл), промыли водой (50 мл). Органический слой высушили (Na_2SO_4), сконцентрировали и очистили колоночной хроматографией (40% EtOAc-гексан +1% HCO_2H) с получением желаемого конечного продукта Соединения 2147 (110 мг, 47% полный выход для всех 3 стадий, указанных выше).

МС (APCI⁺): m/z 483.2 (M-Вос +1).

Пример 14-48.



Соединение 2148

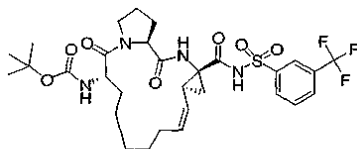
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(нафтаден-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-диазатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид нафтаден-1-сульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMCO) δ 11.88 (уш.с, 1H), 8.82 (уш.с, 1H), 8.46 (д, 1H), 8.29 (к, 2H), 8.13 (д, 1H), 7.75-7.63 (м, 3H), 6.96 (д, 1H), 5.08 (к, 1H), 4.48 (т, 1H), 4.26-4.12 (м, 2H), 3.94-3.85 (м, 1H), 3.65-3.53

(м, 1H), 2.35-1.78 (м, 7H), 1.76-1.54 (м, 2H), 1.49-1.05 (м, 17H).

МС (APCI-) m/z 637.3 (M-1).

Пример 14-49.

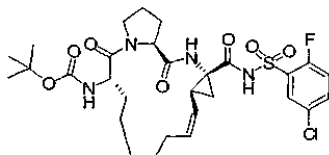


Соединение 2149

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-(трифторметил)бензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-(трифторметил)бензолсульфонамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 655.2 (M-1).

Пример 14-50.

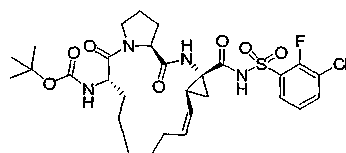


Соединение 2150

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(5-хлор-2-фторбензол) сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 5-хлор-2-фторбензолсульфонамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 640.2 (M-1).

Пример 14-51.

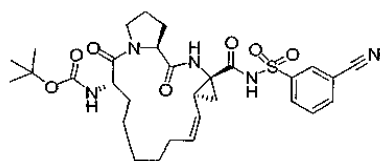


Соединение 2151

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-хлор-2-фторбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-хлор-2-фторбензолсульфонамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 640.2 (M-1).

Пример 14-52.

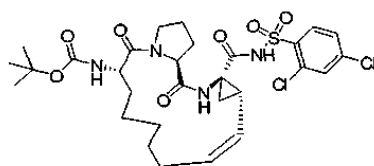


Соединение 2152

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-цианобензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 3-цианобензолсульфонамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 612.2 (M-1).

Пример 14-53.



Соединение 2153

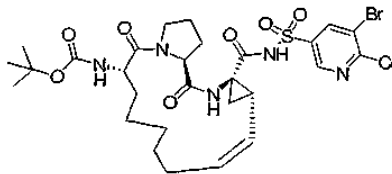
(1S,4R,6S,14 S) трет-Бутил 4-(2,4-дихлорбензол)сульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 2,4-дихлорбензолсульфонамидом на стадии Е.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.57 (м, 18H), 1.80-2.11 (м, 4H), 2.21-2.29 (м, 2H), 2.35-2.46 (м,

2H), 3.66-3.72 (м, 1H), 4.01-4.06 (м, 1H), 4.34-4.43 (м, 2H), 4.54 (т, 1H), 5.52 (к, 1H), 5.98 (уш.д, 1H), 7.63 (дд, 1H), 7.74 (д, 1H), 8.15 (д, 1H), 8.43 (уш.с, 1H), 11.36 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 655.2 (M-1).

Пример 14-54.



Соединение 2154

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонил) аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, заменяя циклопропансульфонамид 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.53 (м, 17 H), 1.61-1.64 (м, 1H), 1.79-1.86 (м, 2 H), 1.92-2.12 (м, 2H), 2.21-2.42 (м, 4H), 3.67-3.73 (м, 1H), 4.03-4.08 (м, 1H), 4.31-4.52 (м, 3H), 5.25 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 8.39 (уш.с, 1H), 8.50 (д, 1H), 8.84 (д, 1H), 11.56 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 702.1 (M+1).

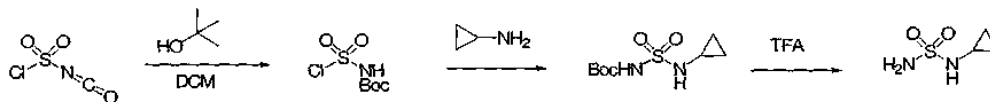
Получение NS3 ингибиторов. Раздел XIII.

Соединения, описанные в данном разделе, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному на схеме 1, раздел XII синтеза ингибиторов, заменяя сульфонамид на последней стадии присоединения сульфонамидом.

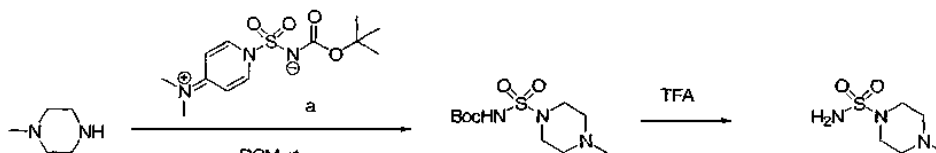
Используемые сульфонамиды или приобретались из коммерческих источников, или их получали способами А или В, описанными на следующих схемах. Способы, аналогичные указанному способу А, были описаны в литературе (например, Heteroatom Chemistry, 2001, 12 (1), 1-5). Сульфоамилирующий реагент а в способе В получали в соответствии со способом, известным из литературы (Winum, J.-Y. et al., Organic Letters, 2001, 3, 2241-2243).

Схема 15-1

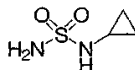
Способ А



Способ В



Синтез N-циклопропилсульфида



К перемешиваемому раствору хлорсульфонилизотиоаната (1 мл, 11.5 ммоль) в 20 мл дихлорметана DriSolve добавили безводный трет-бутанол (1.1 мл, 1 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 90 мин полученный раствор карбаматсульфоамилхлорида и 5 мл триэтанолamina ТЭА в 20 мл дихлорметана по каплям добавили к раствору циклопропиламина (0.66 г, 1 экв.) в 25 мл ДХМ и 3 мл ТЭА. Температуру реакционной смеси при добавлении поддерживали ниже 5°C. Ледяную баню убрали после добавления и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч.

Анализ методом ТСХ (гексан/этилацетат 1:1) показал одно основное пятно с более высоким значением R_f. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии показал, что образовался продукт. Реакционную смесь разбавили 100 мл ДХМ и промыли 0.1 нормальной HCl (2×200 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали, в результате получили Вос-защищенный сульфамид в виде светло-желтого твердого вещества, 1.2 г. Анализ методом ¹H ЯМР показал, что это желаемый продукт с небольшим количеством примеси. Сырой продукт перекристаллизовали из ЭА/гексана (комнатная температура до 0°C) с получением 0.64 г кристаллического вещества грязно-белого цвета.

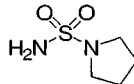
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 0.71-0.77 (м, 4H). 1.51 (с, 9H), 2.44 (м, 1H), 5.58 (уш.с, 1H), 7.42 (уш.с, 1H).

МС m/z 234.7 (APCI-, M-1).

Для удаления Вос-защитной группы полученный выше продукт растворили в 10 мл смеси 1:1 (по объему) дихлорметана к трифторуксусной кислоте и оставили при комнатной температуре на 1 ч. Далее раствор сконцентрировали на роторном испарителе и затем под высоким вакуумом. Вязкое масло затвердело под высоким вакуумом с получением титульного продукта грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0.66-0.74 (м, 4Н), 2.57-2.58 (м, 1Н), 5.29 (уш.с, 2Н), 5.42 (уш.с, 1Н).

Синтез пирролидиносульфида

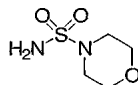


Титульное соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза N-циклопропилсульфида, заменяя циклопропиламин пирролидином. Для титульного Вос-защищенного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.49 (с, 9Н), 1.92-1.95 (м, 4Н), 3.48-3.52 (м, 4Н), 7.02 (уш.с, 1Н).

МС m/z 249 (APCI-, M-1).

Синтез морфолиносульфида

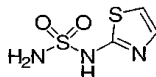


Титульное соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза N-циклопропилсульфида, заменяя циклопропиламин морфолином. Для титульного Вос-защищенного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.50 (с, 9Н), 3.39 (т, 4Н), 3.76 (т, 4Н), 7.18 (уш.с, 1Н).

МС m/z 265 (APCI-, M-1).

Синтез тиазол-2-иламиносульфида

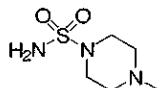


Титульное соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза N-циклопропилсульфида, заменяя циклопропиламин 2-аминотиазолом. Однако Вос-защищенный интермедиат не удавалось выделить вследствие потери защитной группы во время обработки реакции и последующих стадий перекристаллизации. Титульный продукт выделили после колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage 40 М, элюент=5-10% MeOH в дихлорметане ДХМ).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 6.52 (уш.с, 2Н), 6.75 (д, 1Н), 7.19 (д, 1Н), 12.1 (уш.с, 1Н).

МС m/z 180 (ESI+, MH+).

Синтез 4-метил-пиперазиносульфида



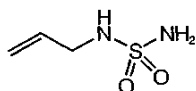
Титульное соединение получали согласно способу В в схеме 15-1. 4-Метилпиперазин (0.15 г, 1.50 ммоль) растворили в 3 мл дихлорметана DriSolve ДХМ в 10-мл круглодонной колбе с последующим добавлением сульфамонилирующего реагента а (0.45 г, 1.50 ммоль). После примерно 5 мин перемешивания последний реагент постепенно растворился с получением чистого и почти бесцветного раствора. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Спустя 17 ч анализ методом ТСХ показал полное завершение реакции (дихлорметан:MeOH 9:1 с 1% триэтанолмином). Реакционную массу сконцентрировали и полученный неочищенный розоватый твердый осадок перенесли на колонку с силикагелем Biotage 40 S (элюент=дихлорметан:MeOH 9:1 с 1% триэтанолмином) с получением титульного Вос-защищенного продукта в виде белого порошка в основном с количественным выходом.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1.48 (с, 9Н), 2.33 (с, 3Н), 2.52 (т, 4Н), 3.43 (т, 4Н).

МС m/z 278 (APCI-, M-1).

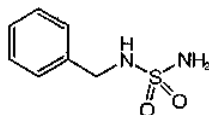
Вос-защитную группу затем удалили способом, аналогичным описанному в синтезе N-циклопропилсульфида, и полученный титульный продукт использовали непосредственно на следующих стадиях присоединения без дальнейшей очистки.

Дополнительно, следующие промежуточные сульфидамы получали способом, аналогичным описанному выше для синтеза N-циклопропилсульфида, заменяя циклопропиламины соответствующими другими аминами.

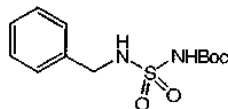


^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 6.68 (т, 1Н), 6.52 (уш.с, 2Н), 5.90-5.78 (м, 1Н), 5.21 (д, 1Н), 5.07 (д, 1Н), 3.51 (т, 2Н).

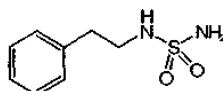
MC (APCI-) m/z 134.9 (M-1).



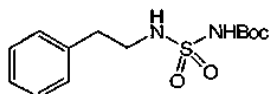
MC (APCI-) m/z 184.9 (M-1).



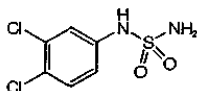
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 10.84 (с, 1H), 8.15 (т, 1H), 7.36-7.22 (м, 5H), 4.12 (д, 2H), 1.39 (с, 9H).
MC (APCI-) m/z 284.9 (M-1).



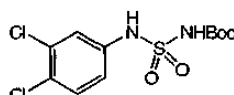
MC (APCI-) m/z 198.9 (M-1).



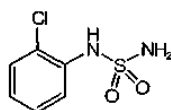
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 10.85 (с, 1H), 7.64 (уш.с, 1H), 7.26 (дв.т, 5H), 3.09 (к, 2H), 2.76 (т, 2H), 1.42 (с, 9H).
MC (APCI-) m/z 298.9 (M-1).



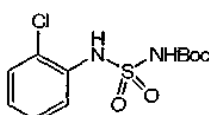
MC (APCI-) m/z 238.9 (M-1).



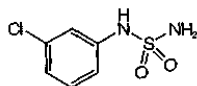
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.52 (с, 1H), 10.73 (уш.с, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.13 (дв.д, 1H), 1.34 (с, 9H).
MC (APCI-) m/z 338.9 (M-1).



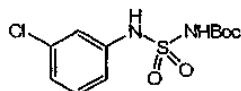
MC (APCI-) m/z 204.9 (M-1).



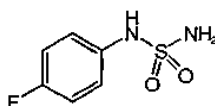
¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.16 (с, 1H), 9.74 (уш.с, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.42-7.33 (м, 2H), 7.27 (т, 1H), 1.40 (с, 9H).
MC (APCI-) m/z 304.9 (M-1).



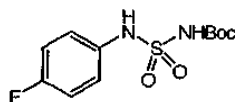
MC (APCI-) m/z 204.9 (M-1).



¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.43 (с, 1H), 10.57 (уш.с, 1H), 7.35 (т, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.18-7.09 (м, 2H), 1.34 (с, 9H).
MC (APCI-) m/z 304.9 (M-1).

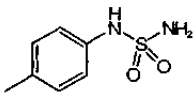


MC (APCI-) m/z 188.9 (M-1).

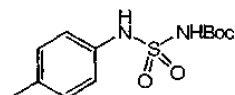


^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.20 (с, 1H), 10.23 (уш.с, 1H), 7.24-7.13 (м, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.18-7.09 (м, 4H), 1.35 (с, 9H).

МС (APCI-) m/z 288.9 (M-1).

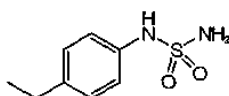


МС (APCI-) m/z 184.9 (M-1).

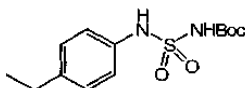


^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.08 (с, 1H), 10.05 (уш.с, 1H), 7.12 (д, 2H), 7.05 (д, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.35 (с, 9H).

МС (APCI-) m/z 284.9 (M-1).

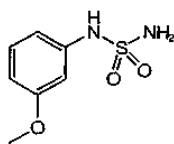


МС (APCI-) m/z 198.9 (M-1).

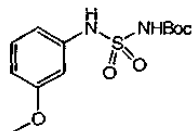


^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.09 (с, 1H), 10.06 (уш.с, 1H), 7.15 (д, 2H), 7.08 (д, 2H), 2.55 (с, 2H), 1.35 (с, 9H), 1.14 (т, 3H).

МС (APCI-) m/z 298.9 (M-1).

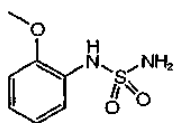


МС (APCI-) m/z 200.9 (M-1).



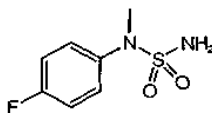
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11.23 (с, 1H), 10.24 (с, 1H), 7.21 (т, 1H), 6.77-6.72 (м, 2H), 6.67 (д, 1H), 3.72 (с, 3H), 1.34 (с, 9H).

МС (APCI-) m/z 300.9 (M-1).



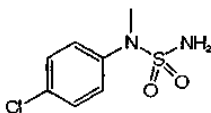
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.91 (с, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.07-6.98 (м, 4H), 6.90 (т, 1H), 3.80 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 200.9 (M-1).



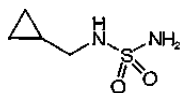
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.40-7.34 (м, 2H), 7.21 (т, 2H), 7.02 (с, 2H), 3.35 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 203.2 (M-1).



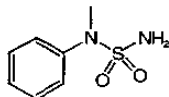
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7.43 (д, 2H), 7.35 (д, 2H), 7.08 (с, 2H), 3.09 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 219.2 (M-1).



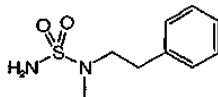
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 6.48 (уш.с, 2H), 3.43 (уш.с, 1H), 2.74 (д, 2H), 1.00-0.90 (м, 1H), 0.44-0.36 (м, 2H), 0.18-0.12 (м, 2H).

МС (APCI-) m/z 149.0 (M-1).



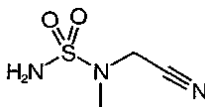
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (м, 4H), 7.28-7.20 (м, 1H), 7.00 (уш.с, 2H), 3.10 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 185.2 (M-1).



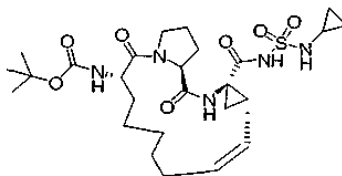
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (м, 5H), 3.44 (м, 2H), 2.91 (т, 2H), 2.85 (с, 3H).

МС (APCI-) m/z 213.1 (M-1).



^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.67 (с, 2H), 2.47 (с, 3H), 2.00 (уш.с, 2H).

Пример 15-1.



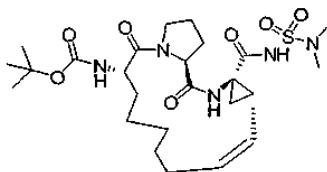
Соединение 2201

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклопропиламиносульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-циклопропилсульфамидом на стадии E.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 0.56-0.73 (м, 4H), 1.23-1.56 (м, 18H), 1.68-1.72 (м, 1H), 1.83-2.09 (м, 3H), 2.19-2.25 (м, 2H), 2.37-2.45 (м, 3H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.02 (м, 1H), 4.33-4.43 (м, 2H), 5.02 (т, 1H), 5.62 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 6.74 (уш.с, 1H), 8.31 (уш.с, 1H).

МС (APCI+) m/z 468.1 (MH⁺-Boc, 20), 349.1 (100).

Пример 15-2.



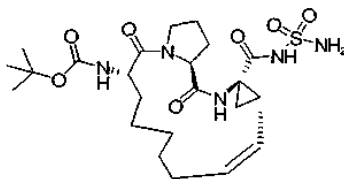
Соединение 2202

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(диметиламиносульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-диметилсульфамидом на стадии E.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-1.54 (м, 18H), 1.67-1.70 (м, 1H), 1.83-2.09 (м, 3H), 2.22-2.27 (м, 2H), 2.36-2.40 (м, 1H), 2.51-2.54 (м, 1H), 2.84 (с, 6H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.04 (м, 1H), 4.32-4.42 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.71 (к, 1H), 6.03 (уш.д, 1H), 8.36 (уш.с, 1H), 10.45 (уш.с, 1H).

МС (APCI+) m/z 456.2 (MH⁺-Boc, 40), 349.2 (100).

Пример 15-3.



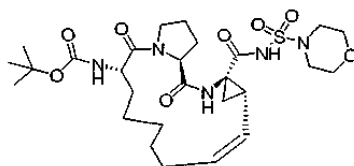
Соединение 2203

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-аминосульфониламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1, раздел XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-диметилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.19-1.67 (м, 19H), 1.79-2.09 (м, 3H), 2.15-2.43 (м, 4H), 3.65-3.97 (м, 2H), 4.34-4.40 (м, 2H), 5.00-5.06 (м, 1H), 5.61 (к, 1H), 5.94 (уш. д, 1H), 6.56 (уш. с, 2H), 8.20 (уш. с, 1H), 10.47 (уш. с, 1H).

МС (APCI-) m/z 526.2 (M-1).

Пример 15-4.



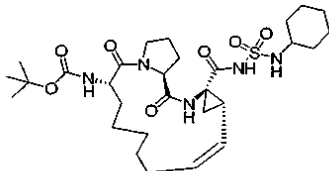
Соединение 2204

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(морфолин-4-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид морфолиносулфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.24-1.58 (м, 18H), 1.68-1.72 (м, 1H), 1.80-2.05 (м, 3H), 2.19-2.27 (м, 2H), 2.36-2.44 (м, 1H), 2.53-2.55 (м, 1H), 3.20-3.30 (м, 4H), 3.63-3.68 (м, 5H), 4.03 (м, 1H), 4.31-4.41 (м, 2H), 5.01 (т, 1H), 5.73 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 8.34 (уш.с, 1H), 10.57 (уш.с, 1H).

МС (APCI+) m/z 498.1 (MH⁺-Boc, 45), 349.2 (100).

Пример 15-5.



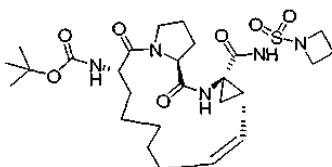
Соединение 2205

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклогексиламиносulфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-циклогексилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.14-1.58 (м, 24H), 1.66-1.74 (м, 3H), 1.83-2.07 (м, 5H), 2.18-2.32 (м, 2H), 2.38-2.47 (м, 2H), 3.08-3.12 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.01 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 5.02 (т, 1H), 5.63 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 6.18 (уш.с, 1H), 8.27 (уш.с, 1H), 10.35 (уш.с, 1H).

МС (APCI+) m/z 510.2 (MH⁺-Boc, 15), 349.2 (100).

Пример 15-6.



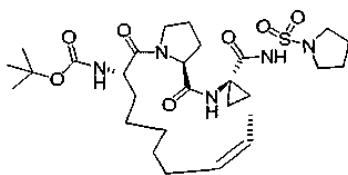
Соединение 2206

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(азетидиносульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-азетидиносульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-1.56 (м, 18H), 1.74-1.78 (м, 1H), 1.84-2.04 (м, 3H), 2.13-2.26 (м, 4H), 2.42-2.48 (м, 1H), 2.52-2.64 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.90 (к, 2H), 4.04-4.06 (м, 1H), 4.16 (к, 2H), 4.33-4.43 (м, 2H), 5.09 (т, 1H), 5.77 (к, 1H), 6.04 (уш.д, 1H), 8.41 (уш.с, 1H), 10.49 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 566.2 (M-1).

Пример 15-7.



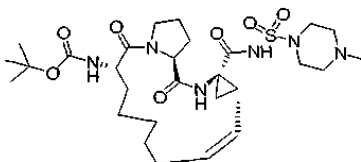
Соединение 2207

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(пирролидиносульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-пирролидиносульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-1.54 (м, 18H), 1.69-1.72 (м, 1H), 1.83-2.09 (м, 7 H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.36-2.41 (м, 1H), 2.54-2.57 (м, 1H), 3.18-3.24 (м, 2H), 3.54-3.58 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.04-4.06 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.68 (к, 1H), 6.04 (уш.д, 1H), 8.35 (уш.с, 1H), 10.37 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 580.3 (M-1).

Пример 15-8.



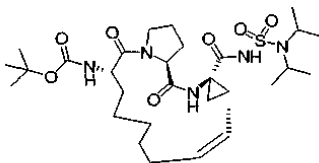
Соединение 2208

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((1-метилпиперазино)сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-(1-метилпиперазино)-сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400МГц) δ 1.24-1.58 (м, 18H), 1.67-1.70 (м, 1H), 1.82-2.07 (м, 3H), 2.19-2.25 (м, 2H), 2.37-2.42 (м, 1H), 2.52-2.55 (м, 1H), 2.99 (с, 3H), 3.15-4.06 (м, 10 H), 4.32-4.42 (м, 2H), 5.07 (т, 1H), 5.82 (к, 1H), 6.07 (уш.д, 1H), 8.45 (уш.с, 1H), 10.89 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 609.3 (M-1).

Пример 15-9.



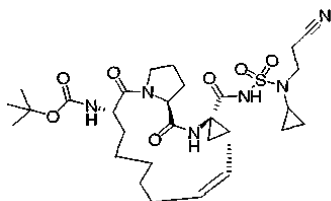
Соединение 2209

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(N,N-диизопропиламино)сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-диизопропилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-1.54 (м, 30H), 1.64-1.68 (м, 1H), 1.79-2.09 (м, 3H), 2.19-2.26 (м, 2H), 2.32-2.50 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.94-4.01 (м, 3H), 4.33-4.41 (м, 2H), 4.98 (т, 1H), 5.61 (к, 1H), 8.31 (уш.с, 1H), 10.31 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 610.3 (M-1).

Пример 15-10.

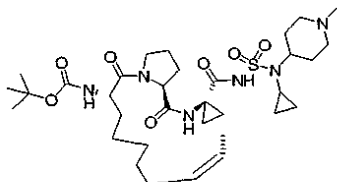


Соединение 2210 (1S,4R,6S,14S) трет-бутил 4-(N-2-цианоэтил-N-циклопропилсульфамоил)-аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-2-цианоэтил-N-циклопропилсульфамидом на стадии E.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 0.73-0.78 (м, 2H), 0.97-1.01 (м, 2H), 1.24-1.55 (м, 18H), 1.70-1.74 (м, 1H), 1.83-1.97 (м, 3H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.42-2.50 (м, 2H), 2.54-2.58 (м, 1H), 2.80 (т, 2H), 3.49-3.57 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.96-4.03 (м, 2H), 4.32-4.41 (м, 2H), 5.00 (т, 1H), 5.67 (к, 1H), 6.00 (уш. д, 1H), 8.36 (уш.с, 1H), 10.68 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 619.3 (M-1).

Пример 15-11.



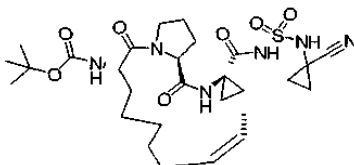
Соединение 2211

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклопропил(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамойл)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид циклопропил(1-метилпиперидин-4-ил)сульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 0.71-0.74 (м, 2H), 0.88-1.00 (м, 2H), 1.24-1.57 (м, 18H), 1.68-1.72 (м, 1H), 1.79-2.10 (м, 5H), 2.21-2.50 (м, 6H), 2.89 (с, 3H), 3.11-3.19 (м, 2H), 3.59-3.79 (м, 4H), 4.03 (м, 1H), 4.24-4.39 (м, 3 Б), 5.04 (т, 1H), 5.66 (к, 1H), 8.33 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 663.4 (M-1).

Пример 15-12.



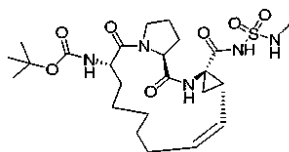
Соединение 2212

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(1-цианоциклопропилсульфамойл)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-(1-цианоциклопропил)сульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон, 400 МГц) δ 1.24-1.58 (м, 21H), 1.63-1.73 (м, 2H), 1.83-2.00 (м, 3H), 2.11-2.48 (м, 4H), 3.65-3.75 (м, 1H), 3.96-4.03 (м, 1H), 4.35-4.42 (м, 2H), 5.02 (т, 1H), 5.62 (к, 1H), 6.01 (уш.д, 1H), 7.89 (уш.с, 1H), 8.25 (уш.с, 1H), 10.75 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 591.2 (M-1).

Пример 15-13.



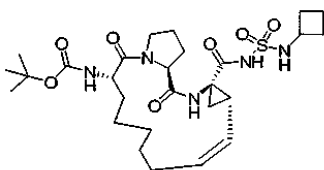
Соединение 2213

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-метилсульфамойламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-метилсульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 1.24-1.54 (м, 18H), 1.69-1.71 (м, 1H), 1.83-1.97 (м, 3H), 2.18-2.26 (м, 2H), 2.36-2.48 (м, 2H), 2.60 (д, 3H), 3.65-3.71 (м, 1H), 4.01 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.99 (т, 1H), 5.64 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 6.20 (уш.с, 1H), 8.30 (уш.с, 1H), 10.33 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 540.2 (M-1).

Пример 15-14.



Соединение 2214

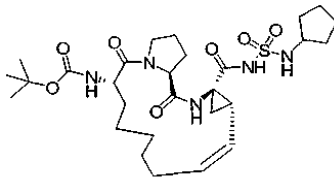
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-циклобутилсульфамойламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатри-

цикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-циклобутилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.68 (м, 21H), 1.82-2.10 (м, 5H), 2.18-2.28 (м, 4H), 2.36-2.46 (м, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.75-3.81 (м, 1H), 3.97-4.01 (м, 1H), 4.33-4.40 (м, 2H), 5.05 (т, 1H), 5.63 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 6.64 (уш.д, 1H), 8.20 (уш.с, 1H), 10.21 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 580.2 (M-1).

Пример 15-15.



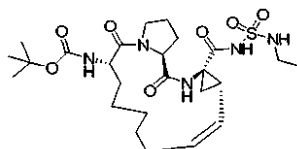
Соединение 2215

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-циклопентилсульфамоиаминкарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-циклопентилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.24-1.71 (м, 24H), 1.82-2.09 (м, 6H), 2.19-2.24 (м, 2H), 2.38-2.48 (м, 2H), 3.55-3.59 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.98-4.00 (м, 1H), 4.33-4.41 (м, 2H), 5.03 (т, 1H), 5.62 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 6.24 (уш.д, 1H), 8.25 (уш.с, 1H), 10.27 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

Примеры 15-16.



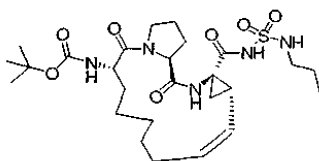
Соединение 2216

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-этилсульфамоиаминкарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-этилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.13-1.55 (м, 21H), 1.67-1.70 (м, 1H), 1.80-2.06 (м, 3H), 2.17-2.25 (м, 2H), 2.35-2.47 (м, 2H), 2.95-3.00 (м, 2H), 3.66-3.71 (м, 1H), 3.98-4.03 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 5.00 (т, 1H), 5.63 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 6.23 (уш.с, 1H), 8.27 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 554.2 (M-1).

Пример 15-17.



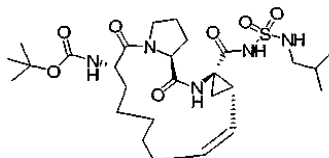
Соединение 2217

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-пропилсульфамоиаминкарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-пропилсульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-ацетон, 400 МГц) δ 0.92 (т, 3H), 1.18-1.62 (м, 20 H), 1.67-1.71 (м, 1H), 1.83-2.08 (м, 3H), 2.17-2.25 (м, 2H), 2.35-2.47 (м, 2H), 2.86-2.91 (м, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 3.98-4.03 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 5.00 (т, 1H), 5.63 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 6.23 (уш.с, 1H), 8.28 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 568.3 (M-1).

Пример 15-18.



Соединение 2218

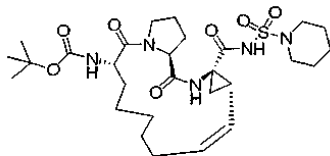
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-изобутилсульфамоиаминкарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в при-

мере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-изобутилсульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 0.91-0.94 (м, 6H), 1.20-1.59 (м, 18H), 1.68-1.71 (м, 1H), 1.80-1.88 (м, 2H), 1.94-2.05 (м, 2H), 2.18-2.26 (м, 2H), 2.36-2.48 (м, 2H), 2.72 (т, 2H), 3.65-3.71 (м, 1H), 3.98-4.03 (м, 1H), 4.33-4.42 (м, 2H), 4.99 (т, 1H), 5.64 (к, 1H), 5.99 (уш.д, 1H), 6.23 (уш.с, 1H), 8.29 (уш.с, 1H), 10.36 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 582.3 (M-1).

Пример 15-19.



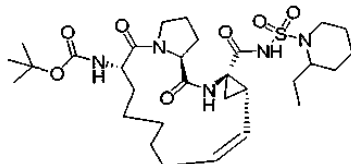
Соединение 2219

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(пиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-пиперидиносульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.59 (м, 24H), 1.66-1.70 (м, 1H), 1.80-2.07 (м, 3H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.34-2.40 (м, 1H), 2.49-2.52 (м, 1H), 3.22-3.25 (м, 4H), 3.66-3.70 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.32-4.41 (м, 2H), 5.00 (т, 1H), 5.70 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 8.32 (уш.с, 1H), 10.37 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

Пример 15-20.



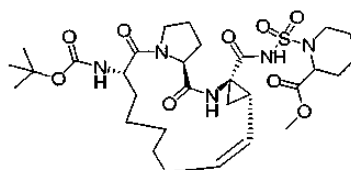
Соединение 2220

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-этилпиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид 2-этилпиперидиносульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон, 400 МГц) δ 0.86-0.89 (м, 3H), 1.18-1.61 (м, 23H), 1.65-1.85 (м, 4H), 1.94-2.09 (м, 3H), 2.18-2.24 (м, 2H), 2.34-2.39 (м, 1H), 2.45-2.50 (м, 1H), 3.00-3.07 (м, 1H), 3.62-3.81 (м, 3H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.28-4.40 (м, 2H), 5.01-5.10 (м, 1H), 5.49-5.65 (м, 1H), 5.95 (уш.д, 1H), 8.22 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 622.3 (M-1).

Пример 15-21.



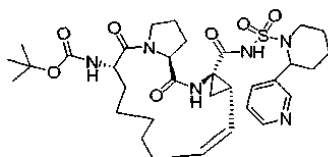
Соединение 2221

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метилкарбоксилатпиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид 2-метилкарбоксилатпиперидиносульфамидом на стадии Е.

^1H ЯМР (d_6 -Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-2.08 (м, 28H), 2.18-2.50 (м, 4H), 3.25-3.39 (м, 1H), 3.57-3.83 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.98 (м, 1H), 4.35-4.38 (м, 2H), 4.54-4.79 (м, 1H), 5.06-5.13 (м, 1H), 5.59-5.66 (м, 1H), 5.92 (уш.д, 1H), 8.18 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 652.4 (M-1).

Пример 15-22.

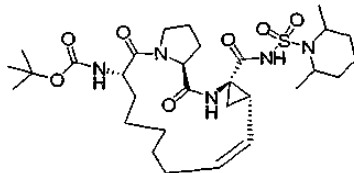


Соединение 2222

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид 2-(пиридин-3-ил)-пиперидиносульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 671.3 (M-1).

Пример 15-23.



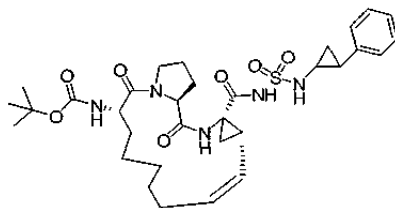
Соединение 2223

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2,6-диметилпиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезирован в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид 2,6-диметилпиперидиносульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-2.07 (м, 34H), 2.15-2.43 (м, 4H), 3.66-3.78 (м, 1H), 3.94-3.97 (м, 2H), 4.28-4.39 (м, 3H), 5.08 (т, 1H), 5.60 (к, 1H), 5.91 (уш.д, 1H), 8.18 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 622.4 (M-1).

Пример 15-24.



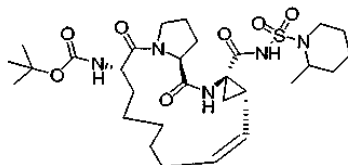
Соединение 2224

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(транс-2-фенилциклопропилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид транс-(2-фенилциклопропил)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.12-1.98 (м, 24H), 2.13-2.40 (м, 5H), 2.48-2.55 (м, 1H), 3.61-3.70 (м, 1H), 3.99 (м, 1H), 4.30-4.39 (м, 2H), 4.88-5.01 (м, 1H), 5.26-5.59 (м, 1H), 5.95 (уш.д, 1H), 6.90-7.30 (м, 6H), 8.28 (уш.д, 1H).

МС (APCI-) m/z 643.2 (M).

Пример 15-25.



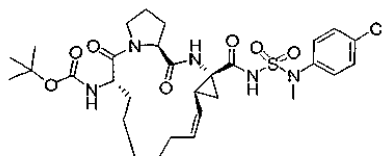
Соединение 2225

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метилпиперидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид 2-метил-пиперидиносульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-2.08 (м, 31H), 2.19-2.24 (м, 2H), 2.33-2.50 (м, 2H), 3.07-3.14 (м, 1H), 3.62-3.81 (м, 2H), 4.00-4.08 (м, 2H), 4.28-4.40 (м, 2H), 5.00-5.07 (м, 1H), 5.60-5.66 (м, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 8.25 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 608.3 (M-1).

Пример 15-26.

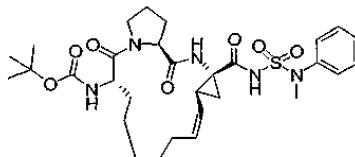


Соединение 2226

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-хлорфенил(метил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-(4-хлорфенил)(метил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 651.2 (M-1).

Пример 15-27.



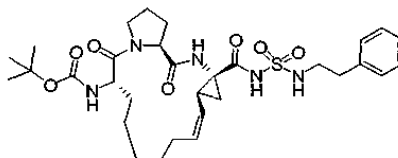
Соединение 2227

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(метил(фенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-(метил)(фенил)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 11.03 (уш.с, 1H), 8.70 (уш.с, 1H), 7.41-7.27 (м, 5H), 6.97 (д, 1H), 5.63 (к, 1H), 5.02 (т, 1H), 4.24-4.09 (м, 2H), 3.90-3.79 (м, 1H), 3.56-3.45 (м, 1H), 3.28 (с, 3H), 2.44-2.31 (м, 1H), 2.17 (к, 1H), 2.11-1.96 (м, 2H), 1.87-1.58 (м, 5H), 1.52-1.44 (м, 1H), 1.41-1.12 (м, 16H).

МС (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

Пример 15-28.

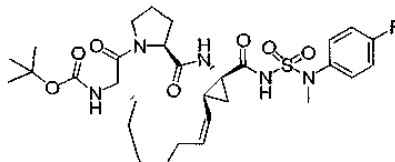


Соединение 2228

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(фенетилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид фенетилсульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 630.3 (M-1).

Пример 15-29.

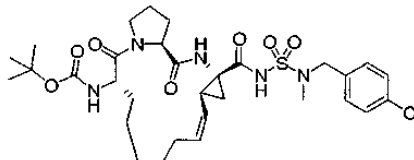


Соединение 2229

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-фторфенил(метил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-(4-фторфенил)(метил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 634.3 (M-1).

Пример 15-30.

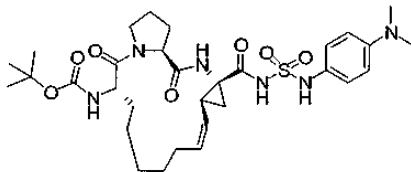


Соединение 2230

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-хлорбензил(метил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-(4-хлорбензил)(метил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 664.2 (M-1).

Пример 15-31.

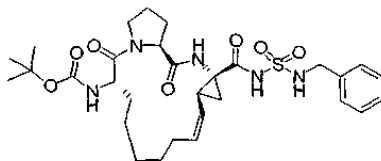


Соединение 2231

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-(диметиламино)фенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-(диметиламино)фенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 630.2 (M-1-метил).

Пример 15-32.

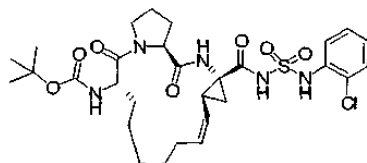


Соединение 2232

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-бензилсульфамоиламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид бензилсульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

Пример 15-33.

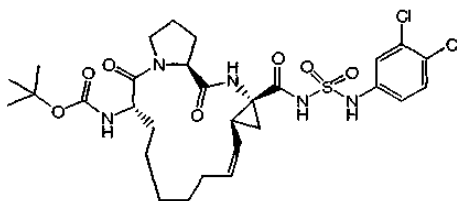


Соединение 2233

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-хлорфенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (2-хлорфенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 637.2 (M-1).

Пример 15-34.

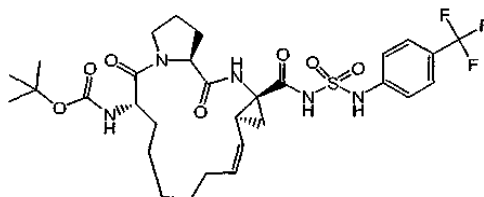


Соединение 2234

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3,4-дихлорфенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (3,4-дихлорфенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 671.2 (M-1).

Пример 15-35.



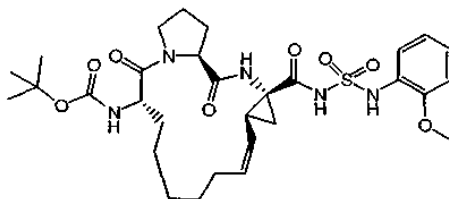
Соединение 2235

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-(трифторметил)фенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-

дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-трифторметилфенил)сульфамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 670.2 (M-1).

Пример 15-36.

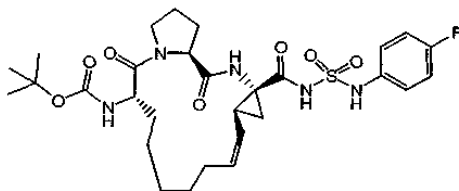


Соединение 2236

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метоксифенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (2-метоксифенил)сульфамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 632.3 (M-1).

Пример 15-37.

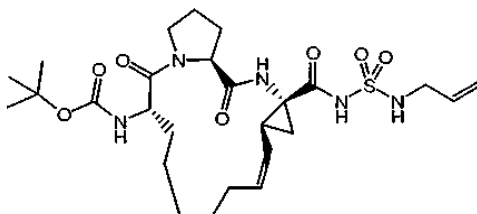


Соединение 2237

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(4-фторфенилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-фторфенил)сульфамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 620.3 (M-1).

Пример 15-38.

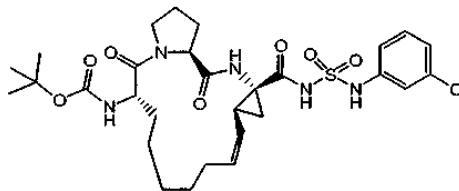


Соединение 2238

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(аллилсульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид аллилсульфамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 566.2 (M-1).

Пример 15-39.

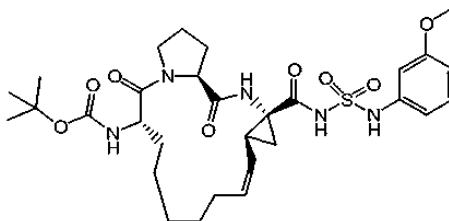


Соединение 2239

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((3-хлорфенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (3-хлорфенил)сульфамидом на стадии Е.

МС (APCI-) m/z 637.1 (M-1).

Пример 15-40.

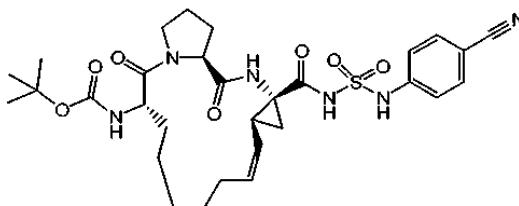


Соединение 2240

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((3-метоксифенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (3-метоксифенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 632.2 (M-1).

Пример 15-41.

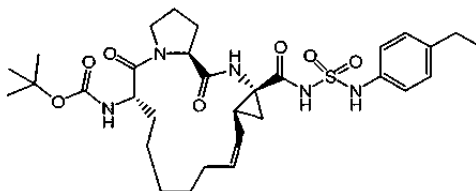


Соединение 2241

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-цианофенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-цианофенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 627.2 (M-1).

Пример 15-42.

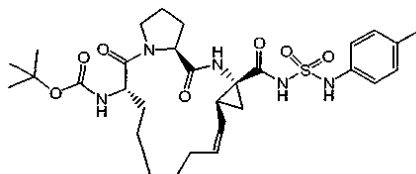


Соединение 2242

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-этилфенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-этилфенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 630.3 (M-1).

Пример 15-43.

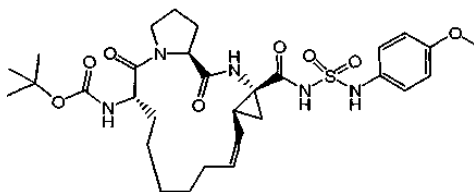


Соединение 2243

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-метилфенил)сульфамоил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-метилфенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

Пример 15-44.

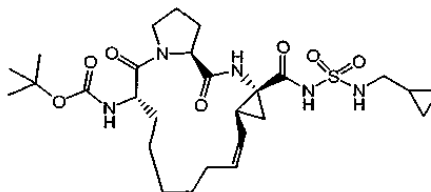


Соединение 2244

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-метоксифенил)сульфамойл)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-метоксифенил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 632.3 (M-1).

Пример 15-45.



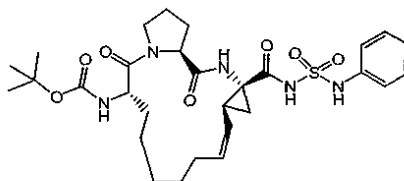
Соединение 2245

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклопропилметилсульфамойл)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N-((циклопропил)-метил)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ 10.64 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 7.71 (т, 1H), 6.97 (д, 1H), 5.52 (к, 1H), 5.00 (т, 1H), 4.28-4.07 (м, 2H), 3.92-3.79 (м, 1H), 3.61-3.48 (м, 1H), 2.77-2.56 (м, 2H), 2.45-2.33 (м, 1H), 2.21-2.02 (м, 3H), 1.96-1.61 (м, 4H), 1.57 (т, 1H), 1.50-1.06 (м, 17H), 0.96-0.83 (м, 1H), 0.40 (к, 2H), 0.10 (к, 2H).

МС (APCI-) m/z 580.3 (M-1).

Пример 15-46.

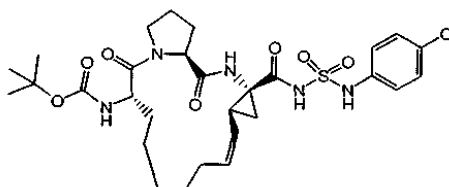


Соединение 2246

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-фенилсульфамойламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид фенилсульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 602.3 (M-1).

Пример 15-47.



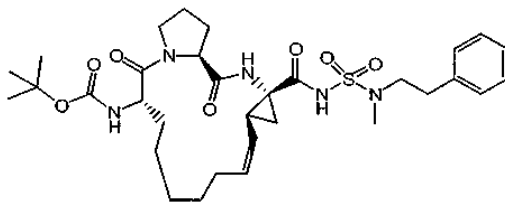
Соединение 2247

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-хлорфенил)сульфамойл)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (4-хлорфенил)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (500 МГц, (d₆-ДМСО) δ 11.22 (уш.с, 1H), 10.62 (с, 1H), 8.72 (уш.с, 1H), 7.34 (д, 2H), 7.12 (д, 2H), 5.23 (к, 1H), 4.65 (т, 1H), 4.22-4.10 (м, 2H), 3.89-3.80 (м, 1H), 3.60-3.49 (м, 1H), 2.24-2.13 (м, 1H), 2.13-2.02 (м, 3H), 1.92-1.78 (м, 2H), 1.76-1.59 (м, 2H), 1.48 (т, 2H), 1.44-1.04 (м, 17H).

МС (APCI-) m/z 637.2 (M-1).

Пример 15-48.

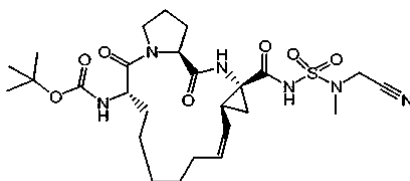


Соединение 2248

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-метил(фенетил)сульфамоиаминкарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-метил(фенетил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 644.3 (M-1).

Пример 15-49.

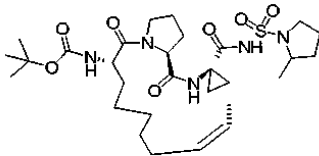


Соединение 2249

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-метил(цианометил)сульфамойл аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид N,N-метил(цианометил)сульфамидом на стадии E.

МС (APCI-) m/z 579.3 (M-1).

Пример 15-50.



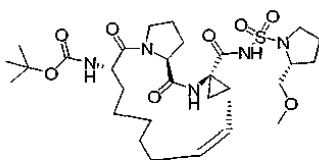
Соединение 2250

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метилпирролидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (2-метилпирролидино)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.17-2.06 (м, 29H), 2.21-2.27 (м, 2H), 2.36-2.42 (м, 1H), 2.49-2.56 (м, 1H), 3.13-3.36 (м, 1H), 3.63-4.05 (м, 3H), 4.30-4.44 (м, 3H), 4.98 (т, 1H), 5.67 (к, 1H), 5.97 (уш.д, 1H), 8.28 (уш.с, 1H), 10.36 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

Пример 15-51.



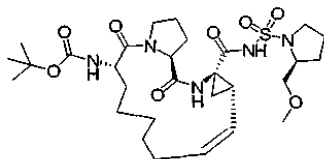
Соединение 2251

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2R-(метоксиметил)пирролидин-1-сульфонил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (2R-(метоксиметил)пирролидино)сульфамидом на стадии E.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-2.09 (м, 26H), 2.19-2.26 (м, 2H), 2.38-2.42 (м, 1H), 2.50-2.60 (м, 1H), 3.09-3.15 (м, 1H), 3.25-3.30 (м, 5H), 3.40-3.43 (м, 1H), 3.63-3.69 (м, 1H), 4.03-4.06 (м, 1H), 4.31-4.51 (м, 3H), 4.99 (т, 1H), 5.69 (к, 1H), 6.00 (уш.д, 1H), 8.35 (уш.с, 1H), 10.42 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 624.3 (M-1).

Пример 15-52.



Соединение 2252

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2S-(метоксиметил)пирролидин-1-сульфонил) аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XII, заменяя циклопропансульфонамид (2S-(метоксиметил)пирролидино)сульфамидом на стадии E.

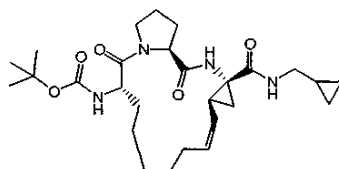
¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.55 (м, 18H), 1.67-1.70 (м, 1H), 1.78-2.07 (м, 7 H), 2.19-2.27 (м, 2H), 2.35-2.42 (м, 1H), 2.49-2.56 (м, 1H), 3.27-3.34 (м, 5H), 3.48-3.52 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.77-3.86 (м, 2H), 4.02-4.04 (м, 1H), 4.31-4.40 (м, 2H), 4.99 (т, 1H), 5.64-5.70 (м, 1H), 5.96 (уш.д, 1H), 8.30 (уш.с, 1H), 10.53 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 624.3 (M-1).

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XIV.

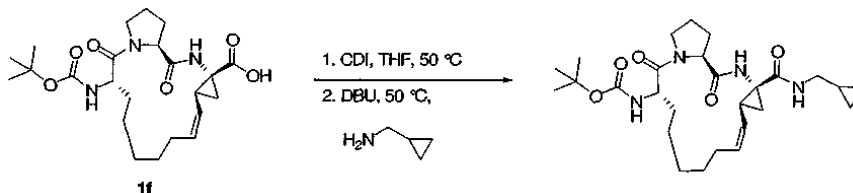
NS3 ингибиторы, описанные в данном разделе, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному в схеме 1, раздел XII синтеза ингибиторов, заменяя сульфонамид амином на стадии соединения.

Пример 16-1.



Соединение 2302

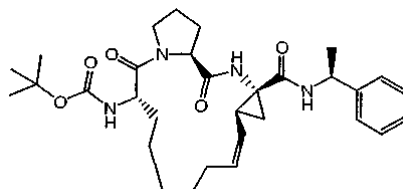
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклопропил(метил))аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, описанными ниже.



Соединение 1f (30 мг, 0.07 ммоль) растворили в тетрагидрофуране ТГФ (DriSolve, 0.5 мл) и затем добавили карбонилдиимидазол (GDI, 1.05 экв.). Реакционную смесь нагрели до 50°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Затем добавили амин (2 экв.) с последующим добавлением ДБУ (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь. Реакционную смесь сконцентрировали и затем растворили вновь в этилацетате EtOAc (2 мл) и промыли 1н. NaOH, 1н. HCl и соевым раствором, затем органический слой высушили над Na₂SO₄. Раствор EtOAc сконцентрировали с получением желаемого амида приемлемой чистоты.

МС (APCI-) m/z 501.2 (M-1).

Пример 16-2.

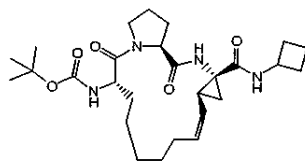


Соединение 2301

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(1S-фенилэтанамин)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на (S)-1-фенилэтанамин.

МС (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

Пример 16-3.

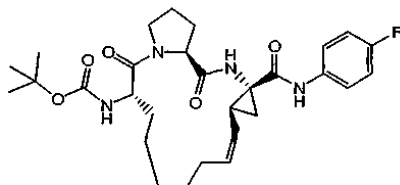


Соединение 2303

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(циклобутиламино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на циклобутиламин.

МС (APCI-) m/z 501.1 (M-1).

Пример 16-4.

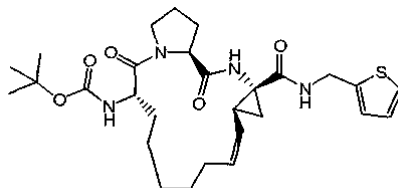


Соединение 2304

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-фторфенил)амино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 4-фторанилин.

МС (APCI-) m/z 541.2 (M-1).

Пример 16-5.

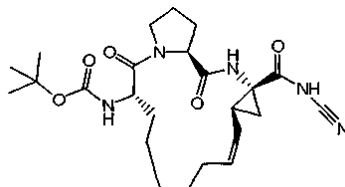


Соединение 2305

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((тиофен-2-илметинамино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на тиофен-2-илметанамин.

МС (APCI-) m/z 543.1 (M-1).

Пример 16-6.

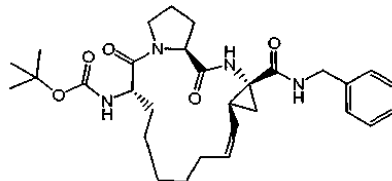


Соединение 2306

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-цианамидокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на цианамид.

МС (APCI-) m/z 472.1 (M-1).

Пример 16-7.

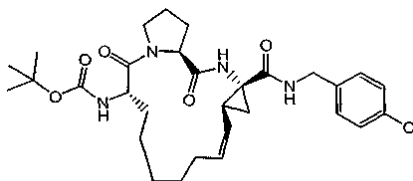


Соединение 2307

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-бензиламинокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на бензиламин.

МС (APCI+) m/z 439.2 (M-Вос+1).

Пример 16-8.

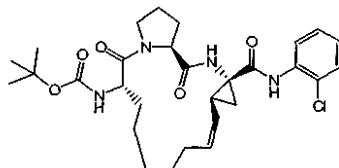


Соединение 2308

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((4-хлорфенил)метанамино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на (4-хлорфенил)метанамин.

МС (APCI-) m/z 572.1 (M-1).

Пример 16-9.

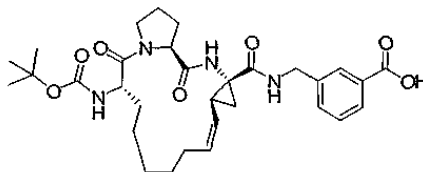


Соединение 2309

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-хлорбензоламино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2-хлорбензоламин.

МС (APCI-) m/z 558.2 (M-1).

Пример 16-10.

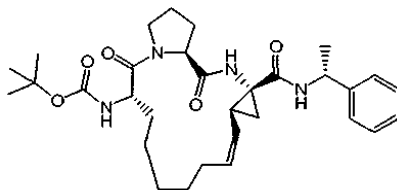


Соединение 2310

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((3-карбоксифенил)метанамино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 3-(аминометил)бензойную кислоту.

МС (APCI-) m/z 581.2 (M-1).

Пример 16-11.

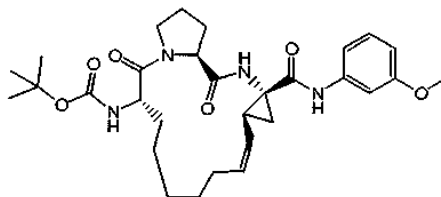


Соединение 2311

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(1R-фенилэтанамин)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на (R)-1-фенилэтанамин.

МС (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

Пример 16-12.

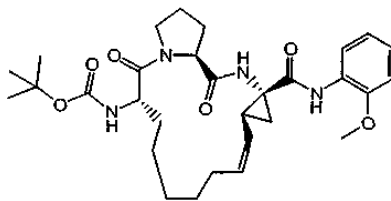


Соединение 2312

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-метоксибензоламино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 3-метоксибензоламин.

МС (APCI-) m/z 553.2 (M-1).

Пример 16-13.

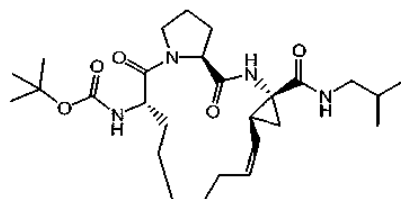


Соединение 2313

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метоксибензоламино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2-метоксибензоламин.

МС (APCI-) m/z 553.2 (M-1).

Пример 16-14.

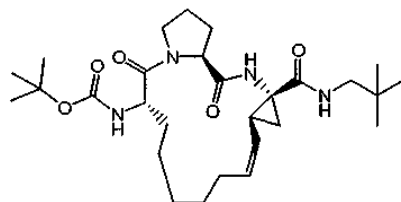


Соединение 2314

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-метилпропан-1-амино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2-метилпропан-1-амин.

МС (APCI-) m/z 503.2 (M-1).

Пример 16-15.

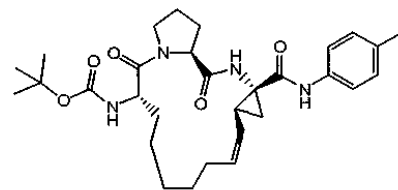


Соединение 2315

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2,2-диметилпропан-1-амино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2,2-диметилпропан-1-амин.

МС (APCI-) m/z 517.2 (M-1).

Пример 16-16.

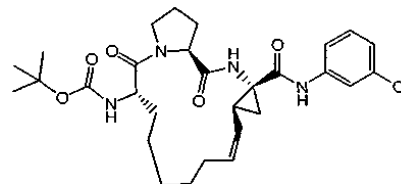


Соединение 2316

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(п-толуидино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на п-толуидин.

МС (APCI-) m/z 537.2 (M-1).

Пример 16-17.



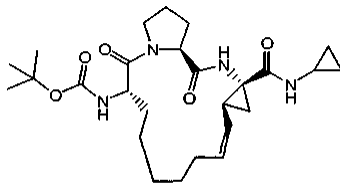
Соединение 2317

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-хлорбензоламино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-

[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 3-хлорбензоламин.

МС (APCI-) m/z 558.2 (M-1).

Пример 16-18.

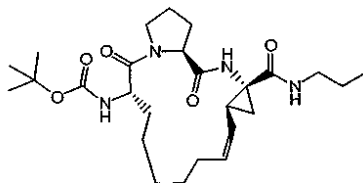


Соединение 2318

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-циклопропанаминокarbонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на циклопропанамин.

МС (APCI-) m/z 487.2 (M-1).

Пример 16-19.

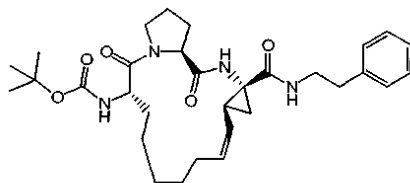


Соединение 2319

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(пропан-1-амино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на пропан-1-амин.

МС (APCI+) m/z 391.1 (M-Вос+1).

Пример 16-20.

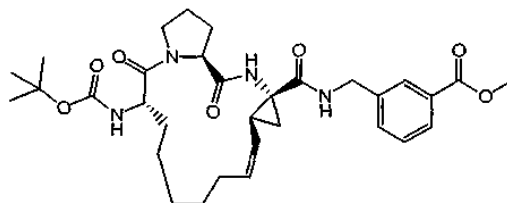


Соединение 2320

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(2-фенилэтанамино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2-фенилэтанамином.

МС (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

Пример 16-21.

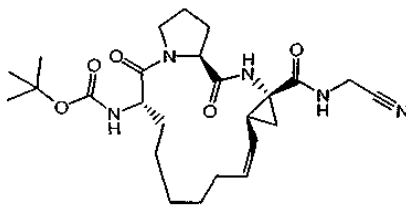


Соединение 2321

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-(3-метилкарбоксилат)фенилметанаминокarbонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло-[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на метил 3-(аминометил)бензоат.

МС (APCI-) m/z 595.2 (M-1).

Пример 16-22.



Соединение 2322

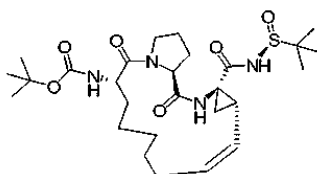
(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-цианометанаминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в примере 1 раздела XIV, заменяя циклопропилметанамин на 2-аминоацетонитрил.

МС (APCI-) m/z 486.2 (M-1).

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XV.

NS3 ингибиторы, описанные в данном разделе, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному в схеме 1 раздела XII синтеза ингибиторов, заменяя сульфонамид сульфинамидом на последней стадии соединения.

Пример 17-1.



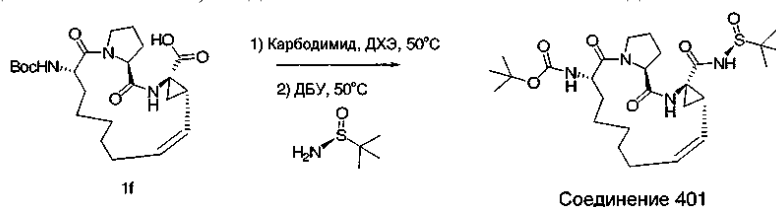
Соединение 2401

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((S)-2-метилпропан-2-сульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2137 (пример 1, раздел XII), заменяя циклопропансульфонамид на (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на последней стадии присоединения.

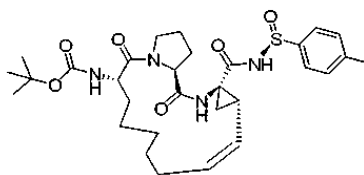
¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.25-1.53 (м, 9H), 1.20 (с, 9H), 1.40 (с, 9H), 1.65-1.68 (м, 1H), 1.82-2.06 (м, 3H), 2.19-2.34 (м, 3H), 2.46-2.50 (м, 1H), 3.64-3.70 (м, 1H), 3.97-3.99 (м, 1H), 4.33-4.41 (м, 2H), 4.89-4.94 (м, 1H), 5.58 (к, 1H), 5.93 (уш.д, 1H), 8.33 (уш.с, 1H), 9.57 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

В схеме, представленной ниже, соединение 2401 обозначено как соединение 401.



Пример 17-2.



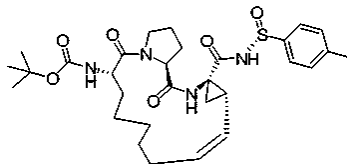
Соединение 2402

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((S)-4-метилбензолсульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2401, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на (S)-4-метилбензолсульфинамид.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.56 (м, 18H), 1.62-1.65 (м, 1H), 1.77-1.88 (м, 4H), 2.03-2.10 (м, 1H), 2.28-2.33 (м, 2H), 2.43 (с, 3H), 3.54-3.60 (м, 1H), 3.88-3.91 (м, 1H), 4.28-4.33 (м, 2H), 5.16 (т, 1H), 5.64 (к, 1H), 5.93 (уш.д, 1H), 7.41 (д, 2H), 7.56 (д, 2H), 8.16 (уш.с, 1H), 9.96 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 585.2 (M-1).

Пример 17-3.



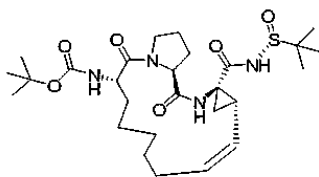
Соединение 2403

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((R)-4-метилбензолсульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.4.6]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2401, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на (R)-4-метилбензолсульфинамид.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.49 (м, 18H), 1.62-2.10 (м, 6H), 2.24-2.31 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 3.49-3.55 (м, 1H), 3.77-3.83 (м, 1H), 4.29-4.34 (м, 2H), 5.00 (т, 1H), 5.56-5.63 (м, 1H), 5.88 (уш.д, 1H), 7.43 (д, 2H), 7.60 (д, 2H), 8.24 (уш.с, 1H), 9.98 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 585.2 (M-1).

Пример 17-4.



Соединение 2404

(1S,4R,6S,14S) трет-Бутил 4-((R)-2-метилпропан-2-сульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.4.6]нонадец-7-ен-14-илкарбамат синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2401, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

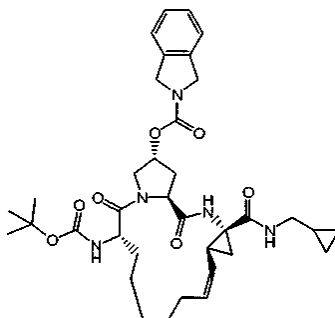
¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.20-1.46 (м, 27 H), 1.65-1.68 (м, 1H), 1.80-2.09 (м, 3H), 2.22-2.48 (м, 4H), 3.67-3.73 (м, 1H), 3.94-3.99 (м, 1H), 4.33-4.43 (м, 2H), 4.91 (т, 1H), 5.59 (к, 1H), 5.95 (уш.д, 1H), 8.38 (уш.с, 1H), 9.69 (уш.с, 1H).

МС (APCI) m/z 551.2 (M-1).

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XVI.

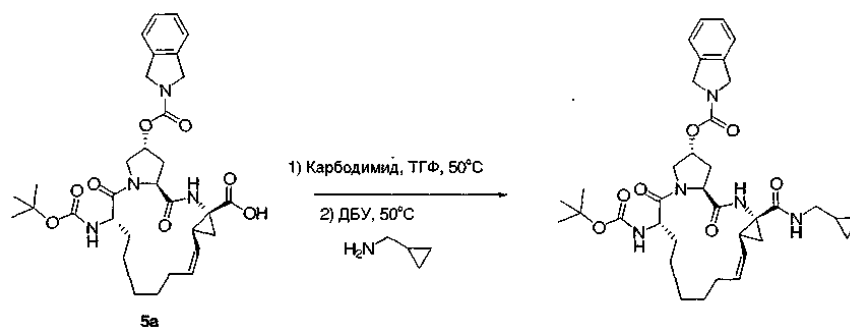
NS3 ингибиторы, описанные в данном разделе, могут быть синтезированы способом, аналогичным описанному в синтезе соединения 2302 (пример 1, синтез ингибиторов, раздел XV), заменяя (1S,4R,6S,14S) 14-трет-бутоксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.4.6]нонадец-7-ен-4-карбоновую кислоту (1f) на стадии присоединения на (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бутоксикарбониламино-18-(1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил)оксил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.4.6]нонадец-7-ен-4-карбоновую кислоту (5a).

Пример 18-1.



Соединение 2501

14-трет-Бутоксикарбониламино-4-циклопропилметанаминокрбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0.4.6]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил)оксикислоты синтезировали в соответствии со способами, описанными ниже.

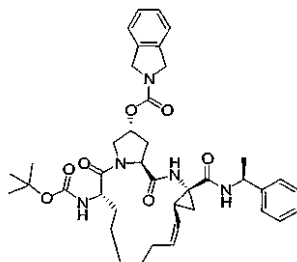


Соединение 5a (30 мг, 0.05 ммоль) растворили в тетрагидрофуране ТГФ (DriSolve, 0.3 мл) и затем добавили карбонилдиимидазол (CDI, 1.05 экв.). Реакционную смесь нагрели до 50°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Затем добавили амин (2 экв.) с последующим добавлением ДБУ (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь. Реакционную смесь сконцентрировали и затем вновь растворили в этилацетате EtOAc (2 мл) и промыли 1н. NaOH, 1н. HCl и соевым раствором, затем органический слой высушили над Na₂SO₄. Раствор EtOAc сконцентрировали с получением желаемого амида приемлемой чистоты.

МС (APCI-) m/z 662.1 (M-1).

Синтез соединения 5a был подробно описан в других источниках (международная заявка № PCT/US2004/033970, международная публикация № WO 2005/037214; соединение AR00291871, пример 1-5).

Пример 18-2.



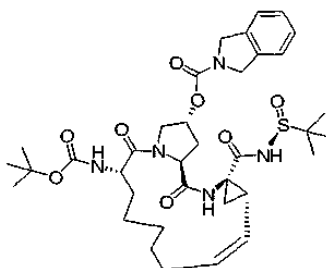
Соединение 2502

14-трет-Бutoксикарбониламино-4-((S)-1-фенилэтанамино)карбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонилокси кислоты синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2501, заменяя циклопропилметанамин на (S)-1-фенилэтанамин.

МС (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

Получение NS3 ингибиторов. Раздел XVII.

Пример 19-1.



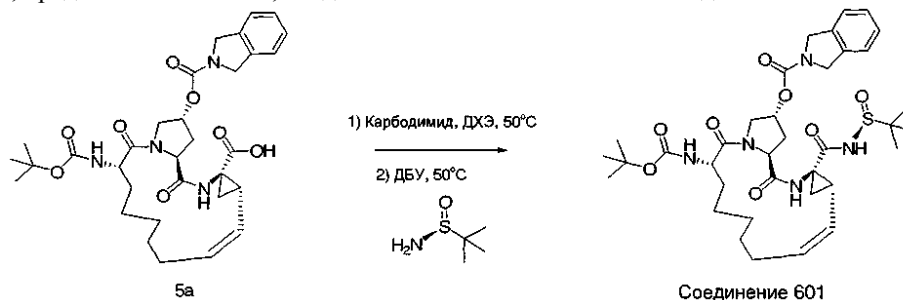
Соединение 2601

14-трет-Бutoксикарбониламино-4-((S)-2-метилпропан-2-сульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонилокси кислоты синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2401 (пример 1, синтез ингибиторов раздел XV), заменяя (1S,4R,6S,14S) 14-трет-бutoксикарбониламино-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновую кислоту (1f) на стадии присоединения на (1S,4R,6S,14S,18R)-14-трет-бutoксикарбониламино-18-(1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил-оксил)-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-4-карбоновую кислоту (5a).

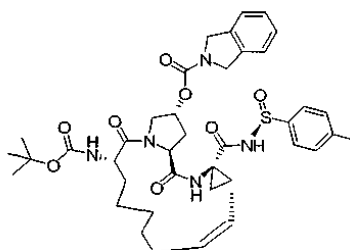
¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.15-1.55 (м, 26H), 1.69-1.88 (м, 3H), 2.35-2.52 (м, 3H), 2.65-2.68 (м, 1H), 3.84-3.87 (м, 1H), 4.14-4.18 (м, 1H), 4.47 (д, 1H), 4.60-4.72 (м, 5H), 4.97 (т, 1H), 5.44 (уш.с, 1H), 5.60 (к, 1H), 6.10 (уш.д, 1H), 7.24-7.36 (м, 4H), 8.30 (уш.с, 1H), 9.49 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

В схеме, представленной ниже, соединение 2601 обозначено как соединение 601.



Пример 19-2.



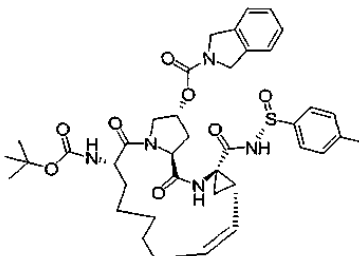
Соединение 2602

14-трет-Бutoксикарбониламино-4-((S)-4-метилбензолсульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил-оксикислоты синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2601, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на стадии присоединения на (S)-4-метилбензолсульфинамид.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400МГц) δ 1.18-1.54 (м, 16H), 1.59-1.88 (м, 4H), 2.21-2.44 (м, 6H), 2.58-2.66 (м, 1H), 3.77-3.80 (м, 1H), 4.09-4.14 (м, 1H), 4.38 (уш.д, 1H), 4.49 (т, 1H), 4.56-4.70 (м, 4H), 5.21 (т, 1H), 5.36 (уш.с, 1H), 5.66 (к, 1H), 6.08 (уш.д, 1H), 7.21-7.35 (м, 4H), 7.42 (д, 2H), 7.55 (дд, 2H), 8.13 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 746.2 (M-1, 60), 608.1 (100).

Пример 19-3.



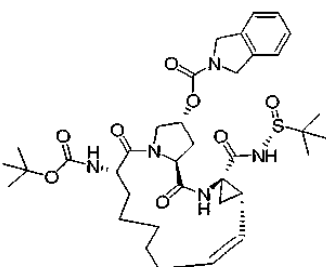
Соединение 2603

14-трет-Бutoксикарбониламино-4-((R)-4-метилбензолсульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонил-оксикислоты синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2601, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на стадии присоединения на (R)-4-метилбензолсульфинамид.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400 МГц) δ 1.18-1.56 (м, 17H), 1.73-1.87 (м, 3H), 1.97-2.09 (м, 1H), 2.27-2.54 (м, 6H), 3.72-3.76 (м, 1H), 4.12-4.16 (м, 1H), 4.33 (уш.д, 1H), 4.52 (т, 1H), 4.59-4.68 (м, 4H), 5.03 (т, 1H), 5.28 (уш.с, 1H), 5.62 (к, 1H), 6.08 (уш.д, 1H), 7.23-7.36 (м, 4H), 7.43 (д, 2H), 7.59 (д, 2H), 8.24 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 746.3 (M-1, 70), 608.1 (100).

Пример 19-4.



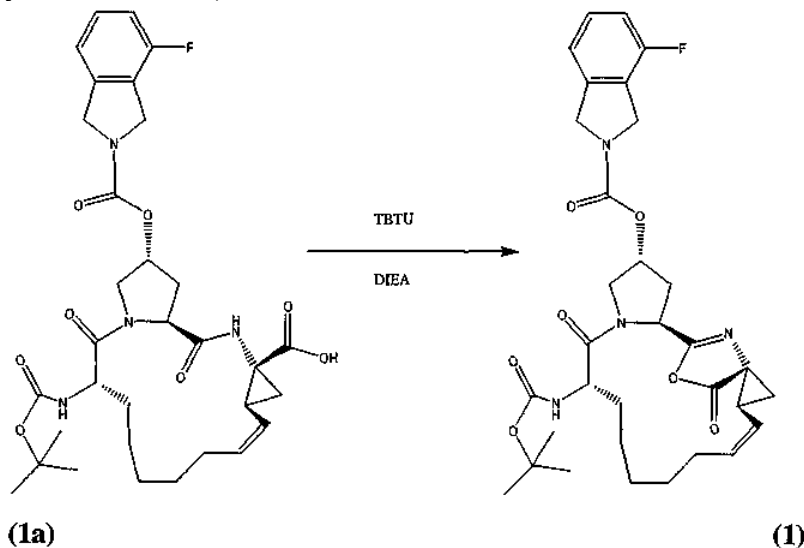
Соединение 2604

14-трет-Бутоксикарбониламино-4-((R)-2-метилпропан-2-сульфинил)аминокарбонил-2,15-диоксо-3,16-дiazатрицикло[14.3.0.0^{4,6}]нонадец-7-ен-18-ил эфир (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-дигидроизоиндол-2-карбонилосикислоты синтезировали в соответствии со способами, как описано в синтезе соединения 2601, заменяя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид на стадии присоединения на (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

¹H ЯМР (d₆-Ацетон, 400МГц) δ 1.04-1.51 (м, 26H), 1.70-1.73 (м, 1H), 1.86-1.90 (м, 2H), 2.38-2.46 (м, 3H), 2.58-2.62 (м, 1H), 3.87-3.90 (м, 1H), 4.16-4.20 (м, 1H), 4.46 (д, 1H), 4.58-4.72 (м, 5H), 4.93 (т, 1H), 5.45 (уш.с, 1H), 5.63 (к, 1H), 6.10 (уш.д, 1H), 7.23-7.36 (м, 4H), 8.31 (уш.с, 1H).

МС (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

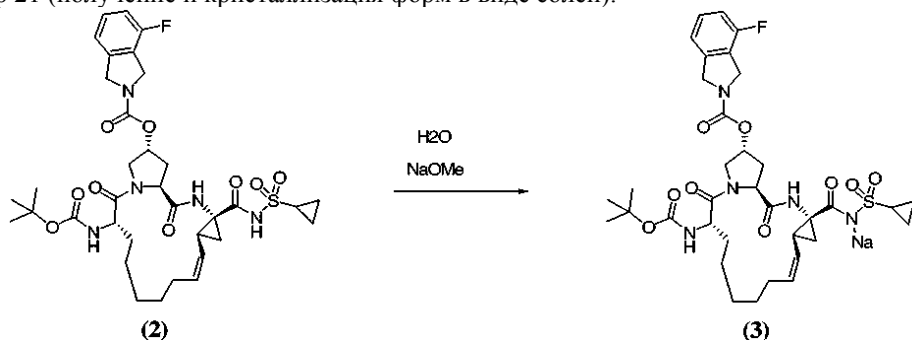
Пример 20 (получение азалактона).



Способ получения соединения (1).

К соединению (1a) (2.000 г, 3.181 ммоль) (проверен с помощью анализа Карла-Фишера в 20 мл диметилацетамида ДМА после концентрирования в 100 мл толуола) добавили TBUTU (1.124 г, 3.499 ммоль) в 250 мл колбе. Затем добавили ДИЭА (плотность 0.742) (1.164 мл, 6.681 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию передически анализировали методом ЖХВД, используя установку с ацетатным способом L35:95. Спустя 1 ч реакция завершилась. После завершения реакции соединение (1) осадили водой, выделили и высушили для аналитической реакции. После высушивания в течение ночи выделили 1.72 г (выход 88.54%) (m/e 610.28 (100.0%), 611.28 (36.4%), 612.29 (6.1%), 612.28 (2.0%), 613.29 (1.2%); C, 62.94, H, 6.44, F, 3.1, N 9.17, O 18.34). Дополнительная ссылка относится к Burk, M.J.; Allen, J.G. J. Org. Chem. 1997, 62, 7054, которая приведена в настоящем описании посредством ссылки во всей полноте.

Пример 21 (получение и кристаллизация форм в виде солей).



Аморфное соединение (2) (49.90 г, 63.92 ммоль) растворили в 700 мл 95:5 EtOAc:MeOH. Полученный раствор отфильтровали через фильтр тонкой очистки (GFF) в 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную температурным датчиком, верхней мешалкой, нагревающим устройством и боковым горлышком для концентрирования, и затем разбавили 200 мл 95:5 MeOH:EtOAc. Все используемые объемы были основаны на содержании соединения в неочищенном виде, ~45 г×20 объемов=всего 900 мл.

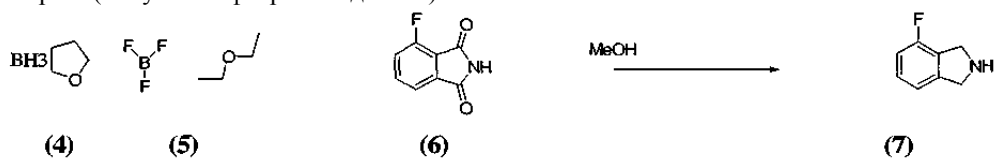
Добавили метанолят натрия (15.35 мл, 67.12 ммоль). Содержание для эквивалента основания определили сложением содержания измеренной порции с примесью кислоты (соединение (2))=93.75. Реакционная масса стала из желтой оранжевой после того, как добавили последнее количество NaOMe. Содержание воды определили анализом Карла-Фишера (KF), KF=615 мд. Раствор сконцентрировали дистилляцией. Примерно 315 мл растворителя удалили при внутренней температуре смеси примерно 30°C под вакуумом. KF после концентрирования стал равен 425 мд.

Пока еще раствор оставался теплым, добавили воду (13.82 мл, 767.1 ммоль) и смесь оставили охлаждаться до комнатной температуры. Добавили воду при 43°C. Температура упала до 40°C. После примерно 15 мин перемешивания выпал осадок, сначала выпадение происходило медленно, а потом смесь становилась все более вязкой, что затрудняло перемешивание, но при ускорении перемешивания образовывались тонкие белые пластинки, смесь оставили на всю ночь.

Отбрали образец для центрифугирования, и фильтрат имел плотность 7 мг/мл, потеря составила всего 4 г. Твердый осадок промыли этилацетатом EtOAc, высушили и проанализировали методом ЖХВД. Содержание кислоты было равно 0.97. Твердое вещество отфильтровали через полипропиленовый фильтр, промыли двумя объемами этилацетата EtOAc (90 мл). После высушивания на воздухе в течение 10 мин осадок перенесли на сушильную пластину и поместили в вакуумную печь на выходные дни при температуре 57°C. Дистиллят проанализировали, потери составили 4.02 г. Вещество было 98.8% чистоты с содержанием кислоты 0.83% (чистота диапазоном %).

4 дня спустя вещество (41.9 г) удалили из печи, теоретический выход составил 46.65 г (в пересчете на исходное вещество), выход по массе был равен 90%. Дополнительное количество ~2-3% было потеряно при дистилляции из-за встряхивания. Анализ методом ЯМР-спектроскопии показал, что вещество содержало следы этилацетата EtOAc, и остаточный анализ растворителя газовой хроматографией выявил этилацетат EtOAc на 3742 мд и этилового спирта EtOH на 1279 мд.

Пример 22 (получение фторизоиндолена).



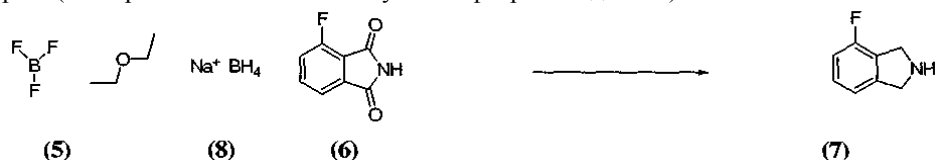
К 4.3°C раствору имида (соединение (6)) в ТГФ (1500 мл) в 50 л реакторе с механическим перемешиванием медленно добавили BF_3OEt_2 (соединение (S)) (примерно за 15 мин) через воронку. После того как температура стабилизировалась на 4.8°C (примерно 40 мин), медленно за 4 порции добавили BH_3 в ТГФ (соединение (4)):

- 1) 4800 мл (за 20 мин),
- 2) 4800 мл (за 15 мин),
- 3) 4800 мл (за 10 мин),
- 4) 2500 мл (за 20 мин).

Наблюдали выделение газа, но реакционная смесь казалась стабильной, поэтому ледяную баню убрали. Спустя 20 мин полученный раствор нагрели на водяной бане до 30°C за примерно 10 мин. Раствор оставили на 15 мин для того, чтобы температура раствора стабилизировалась вследствие экзотермической реакции, и затем нагревали в течение ночи при 60°C в атмосфере N_2 . Спустя 1 ч наблюдали появление белого осадка в растворе, после 2 ч кипения отбрали образец для анализа (содержимое тонкого кончика пипетки растворили в 1 мл ацетонитрила MeCN +2-3 капли концентрированной HCl). Желаемый продукт представлял собой основной компонент. Реакционную смесь перемешивали при 61°C всю ночь.

Отбрали образец после дополнительных 2 ч перемешивания, анализ показал, что реакция больше не протекает. Нагревание прекратили, реакционную массу оставили охлаждаться до комнатной температуры, затем температура упала до 11.5°C. Добавили метанол через капельную воронку (медленно) и температура поднялась до 16.4°C с обильным выделением газа. Добавление продолжали так, чтобы температура не поднималась выше 18.0°C. После того как добавили первые 1500 мл, реакционная смесь больше не выделяла тепло. Как только добавление было завершено, содержимое реакции сконцентрировали под вакуумом (ротаторный испаритель, 4 ч). Как только все вещества поместили в мерную 20 л колбу, провели измерение содержания по массе с помощью ЖХВД. Получили 414.2 г продукта (выход 91%, массовая доля 4.9% от 8421 г).

Пример 23 (альтернативный способ получения фторизоиндолена).



Суспензию 3-фторфталимида (соединение (6)) в 40 мл ТГФ охладили до 4°C на ледяной бане. Добавили эфират BF_3 (23.0 мл, 2.0 экв.) (соединение (S)) к суспензии за 2 мин. После того как добавление эфирата BF_3 завершили, раствор нагрели до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Суспензия стала прозрачной и могла быть перенесена шприцом. Эта суспензия далее обозначена как суспензия А.

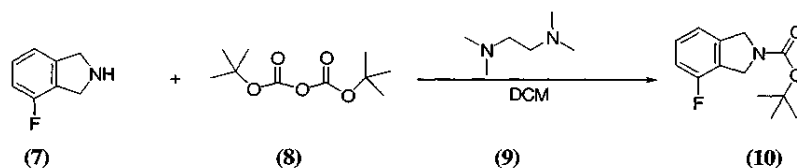
К суспензии NaBH_4 в ТГФ (250 мл) (соединение (8)) в трехгорлой 1-л круглодонной колбе, снабженной холодильником, входом для N_2 , температурным датчиком и механической мешалкой, осторожно

добавили эфират BF_3 (57.6 мл, 5.0 экв.) через капельную воронку при -20°C за 20 мин. Эта суспензия далее обозначена как суспензия В. Баню убрали и суспензию В нагрели до комнатной температуры за 45 мин, перемешивали в течение 1 ч и нагрели до $35\text{--}38^\circ\text{C}$.

Суспензию А добавили к суспензии В за 12 порций с помощью 5 мл шприца за 25 мин с осторожностью, контролируя выделение газа после добавления каждой порции суспензии А. После того как температура смеси стабилизировалась, ее нагрели до кипения при 63.4°C . Кипение растворителя продолжалось в течение 24 ч, за это время реакция была завершена, как показал анализ методом ЖХВД. Смесь охладили до 0°C на ледяной бане и медленно добавили 150 мл MeOH для погашения избытка борана, затем ледяную баню убрали и смесь нагрели до комнатной температуры. Смесь отфильтровали и влажный осадок проанализировали методом ЖХВД. Осадок не содержал продукта реакции. Фильтрат содержал 10.51 г продукта, как показал анализ методом ЖХВД. Фильтрат сконцентрировали до желтого осадка, представляющего неочищенный продукт (выход 84.35%).

Пример 24 (способ очистки фторизоиндолена).

Стадия 1.



Соединение (7) суспендировали в 90 мл дихлорметана и охладили до 2.7°C (с использованием ледяной бани) в 500 мл колбе, снабженной мешалкой, выходом для N_2 и температурным датчиком. Раствор Вос ангидрида (соединение (8)) в дихлорметане (30 мл) медленно добавили в реакционный сосуд за 10 мин. Когда добавление было полностью завершено, медленно добавили тетраметилэтилендиамин ТМЭДА (соединение (9)) как показано над реакционной стрелкой выше) за 15 мин. Температуру поддерживали ниже 15°C и смесь оставили перемешиваться на всю ночь.

Реакционную смесь охладили до 3.0°C . Раствор HCl (2н., 200 мл) медленно добавили к реакционной смеси, сохраняя температуру реакции на уровне или ниже 10°C . После перемешивания в течение 10 мин смесь перенесли в 1-л разделительную воронку. После встряхивания наблюдали разделение фаз. Органический слой отделили и подкисленный водный слой вновь проэкстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой удалили и два органических экстракта объединили. Объединенные органические экстракты промыли солевым раствором (150 мл). Полное удаление соли ТМЭДА- HCl проконтролировали ЯМР-анализом объединенных органических слоев. Органический слой сконцентрировали до масла под вакуумом. Для подтверждения удаления всех остатков дихлорметана неочищенное масло растворили в 160 мл этилацетата и 120 мл смеси этилацетат-масло подвергли испарению на роторном испарителе. Оставшуюся часть смеси этилацетат-масло использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2.



Смесь этилацетата-масло соединения (10) охладили до 2°C на ледяной бане и медленно добавили 4М HCl в диоксане (за примерно 20 мин). Ледяную баню убрали и смесь оставили нагреваться при перемешивании в течение ночи. Белый осадок появился через 30-40 мин. Спустя 15 ч отобрали образец для анализа. Анализ методом ЖХВД показал, что реакция завершена. Добавили метил *m*-бутиловый эфир (МТБЕ) (183 мл) к суспензии для осаждения оставшейся части продукта. Спустя 1 ч отобрали образец из смеси и процентрифугировали. Анализ этого центрифугированного образца методом ЖХВД показал, что центрифугат содержит 2.29 мг/мл Р2. Анализ другого образца после 3 ч перемешивания показал, что фильтрат содержит почти такое же количество Р2. Реакционную смесь отфильтровали через фильтр тонкой очистки GFF (воронка Бюхнера) и осадок дважды промыли МТБЕ (порция 50 мл для каждого промывания). Влажный осадок проанализировали методом ЖХВД, он содержал две примеси (примесь 1: 8.9%; примесь 2: 0.44%).

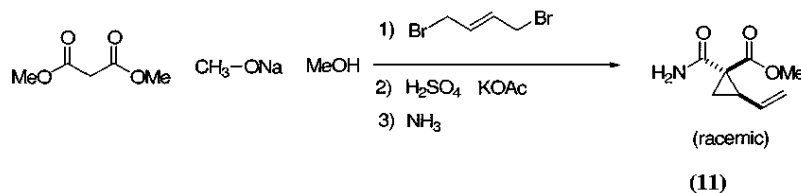
Осадок суспендировали в 200 мл изопропилацетата (iPAC) в течение 3 ч при комнатной температуре. Отобрали образец и процентрифугировали. Анализ центрифугата показал снижение содержание примеси 1 (2.1%) и полное отсутствие примеси 2. 100 мл Добавили iPAC к смеси, и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Анализ методом ЖХВД показал, что твердый остаток содержал примерно 0.8% примеси 1. Смесь отфильтровали и влажный осадок (содержащий 0.7% примеси 1) вновь суспендировали в 150 мл iPAC при комнатной температуре всю ночь.

Реакционную смесь отфильтровали через фильтр GF/F (воронка Бюхнера) и осадок дважды промыли iPAC (порция 50 мл для каждого промывания). Влажный осадок проанализировали методом ЖХВД ($>99.5\%$ соединения (10)). Влажный осадок высушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи с по-

лучением продукта в виде белого порошка (9.15 г, выход 58.0%).

Пример 25 (способ получения 1,1,2-замещенного циклопропана).

Стадия 1.



Образование циклопропилмалоната. В 5-литровую четырехгорлую колбу поместили (Е)-1,4-дибромбут-2-ен (182 г, 850.9 ммоль), метанол (450 мл) и диметилмалонат (102.4 мл, 893.4 ммоль), смесь нагревали до 22°C на водяной бане до тех пор, пока дибромбутен не растворился. Медленно добавили метанолят натрия (408.6 мл, 1787 ммоль) к реакционной смеси. После добавления 50 мл метанолята натрия добавили лед в водяную баню, чтобы поддерживать температуру между 30°C и 33 °C. После того как добавление было завершено (примерно 20 мин), лед убрали, и реакционную смесь поместили в теплую воду для поддержания температуры между 30 и 34°C. Спустя 1 ч реакция проанализировали методом ТСХ на отсутствие 1,4-дибромбутена (EMD Силикагель 60 F254, 250 мкм толщина слоя, стеклянные пластины, 9:1 гексан/EtOAc, после окрашивания п-анизальдегидом 1,4-дибромбутен под действием УФ стал бледно-фиолетовым, Rf=0.7; продукт проявился в виде голубовато-зеленого пятна при Rf=0.3, прямо над диметилмалонатом, который представляет собой розовое пятно при Rf=0.2). Затем постепенно добавили серную кислоту (12.52 г, 127.6 ммоль) для нейтрализации избытка основания и как только pH стало ниже 7, добавили ацетат калия (4 г, 40.76 ммоль) для доведения pH обратно до 7. Реакционную смесь сконцентрировали с удалением метанола и получением масла и солей натрия. Добавили воду (800 мл) с последующим добавлением EtOAc (1 л) и реакционную смесь перенесли в делительную воронку. Слои разделили, и органический слой промыли солевым раствором (50 мл) и затем сконцентрировали до масла. Это масло растворили в метаноле (300 мл) и сконцентрировали для удаления остатков EtOAc.

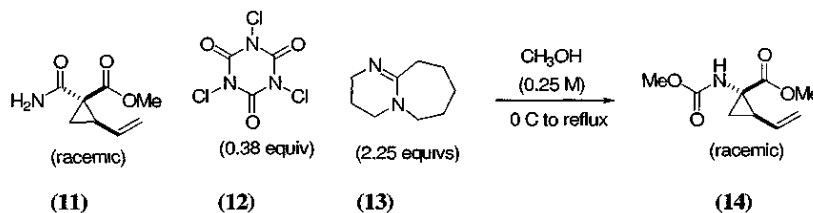
Аминирование. В 3-литровую колбу, содержащую циклопропилмалонат, подготовленный, как указано выше, добавили аммиак (1094 мл, 7658 ммоль), колбу закрыли пробкой с термометром и отверстием для выделения газа. Смесь нагрели до внутренней температуры 40°C. Спустя 12 ч реакционную смесь охладили на ледяной бане до внутренней температуры 10°C, затем пробку удалили и смесь проанализировали с помощью ТСХ, как описано выше. Анализ методом ТСХ показал наличие смеси циклопропилмалоната и моноамида, бис-амида (1:1 гексан/EtOAc, после окрашивания п-анизальдегидом циклопропилмалонат проявился в виде голубовато-зеленого пятна при Rf=0.9, желаемый моноамид проявился в виде коричневого пятна при Rf=0.5, бис-амид проявился в виде коричневого пятна при Rf=0.1). Спустя 20 ч интенсивность согласно ТСХ циклопропилмалоната уменьшилась, и наблюдали образование некоторого осадка, видимо, бис-амида. Спустя 30 ч наблюдали еще большее образование осадка и циклопропилмалонат стал бесцветным, почти невидимым. Однако анализ методом ТСХ показал увеличение количества бис-амида (1:1 гексан/ EtOAc, окрашенный п-анизальдегидом бис-амид проявился в виде коричневого пятна на старте и такого же цвета как моноамид), поэтому реакционную смесь обработали.

Обработка. Реакционную смесь охладили до температуры 10°C (внутренняя температура), и пробку удалили. Реакционную смесь отфильтровали через бумажный фильтр тонкой очистки GF-F для удаления твердого вещества, которое, как подтвердилось, представляло собой бис-амид, и затем сконцентрировали на роторном испарителе с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в 10:1 EtOAc/гептан, (300 мл) и отфильтровали с получением первой партии, которую высушили под вакуумом при 40°C в течение 2 ч (получено 69.9 г). Растворы сконцентрировали с получением желтого твердого осадка, который суспендировали в 10:1 EtOAc/гептан, (100 мл) и отфильтровали с получением второй партии, которую высушили под вакуумом при 40°C в течение 2 ч (получено 33.5 г). Фильтрат сконцентрировали до вязкого вещества и растворили в этилацетате EtOAc (~ 50 мл) и нагрели для растворения твердого вещества. Добавили гептан (~ 5 мл) и раствор оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 8 ч.

Смесь перекристаллизовали и желтые кристаллы выделили и высушили в течение 30 мин под глубоким вакуумом при 40°C с получением липкого продукта (20.8 г). Всего для всех трех партий=124.2 г, выход 86%. ЯМР-спектр для первых двух партий оказался сходным, третья партия содержала примерно 25% циклопропилмалоната. Три партии объединили, растворили в этилацетате EtOAc (700 мл), нагрели до 55°C, отфильтровали, фильтрат сконцентрировали до половины объема, стали образовываться кристаллы. Раствор нагрели до 55°C, при этой температуре раствор стал гомогенным, и добавили гептан (70 мл). При добавлении гептана раствор стал мутным, и добавили еще больше гептана до тех пор, пока сохранялась мутность. Раствор нагрели до гомогенности, затем охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч, затем охладили на ледяной бане в течение 1 ч и собрали кристаллы на фильтровальной бумаге и высушили в печи при 40°C в течение 30 мин (белые кристаллы, получили

90.5 г). Жидкость сконцентрировали до ~ 1/4 объема, и полученные кристаллы собрали на фильтровальной бумаге с получением второй партии (белые кристаллы, получили 12.0 г) (общий выход 71%).

Стадия 2.

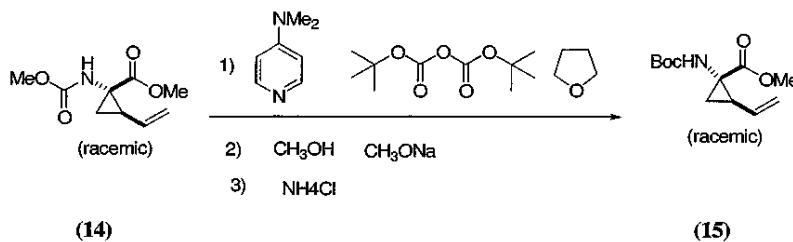


Реакция. В 22-литровую колбу с выходом в атмосферу поместили (1R,2R)-метил-1-карбамоил-2-винилциклопропанкарбоксилат (270 г, 1596 ммоль) (соединение (11)), метанол (10 объемов, 2.7 л) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (541 мл, 3591 ммоль) (соединение (13)), и затем смесь охладили до 12°C. Затем добавили 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион (130 г, 559 ммоль) (соединение (12)) примерно 5-граммовыми порциями за время примерно 45 мин для поддержания температуры в диапазоне 2-3°C около исходной температуры. После того как добавление было завершено, ледяную баню убрали и реакционную смесь оставили нагреваться до 26°C (1 ч). Однако анализ методом ТСХ показал присутствие исходных веществ (EMD Силикагель 60 F254, 250 мкм толщина слоя, стеклянные пластины, 1:1 гексан/ЕtОAc, после окрашивания п-анизальдегидом исходное соединение проявилось в виде коричневого пятна при Rf=0.5, N-хлор интермедиат проявился в виде розового пятна при Rf=0.8), поэтому добавили дополнительное количество соединения (12) (15 г) четырьмя порциями при 26°C. Анализ методом ТСХ показал отсутствие исходных веществ и пятно, соответствующее хлорамиду (нечеткое). Раствор затем нагрели с обратным холодильником и проанализировали методом ТСХ. Спустя 2 ч анализ методом ТСХ показал присутствие продукта и следы N-хлор интермедиата (1:1 гексан/ EtOAc, после окрашивания анизальдегидом продукт проявился в виде темно-голубого пятна при Rf=0.8). Спустя 2.5 ч ни один из N-хлор интермедиатов не наблюдался, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и обработали на следующий день.

Обработка. Смесь сконцентрировали до кристаллизующегося масла испарением на роторном испарителе, затем растворили в этилацетате EtOAc (2.41) и промыли последовательно NaOH (1н., 1.5 л), HCl (1н., 1.5 л) и соевым раствором (200 мл). Слой NaOH вновь проэкстрагировали 750 мл этилацетата EtOAc, и тот же раствор EtOAc использовали для экстракции слоев HCl и соевого слоя. Органические слои объединили и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (соединение (14)) в виде янтарного масла (246 г, выход 77%).

Соблюдали осторожность во избежание добавления избытка соединения (12), поскольку оно может взаимодействовать с продуктом с образованием окисленного побочного продукта.

Стадия 3.



рацемический

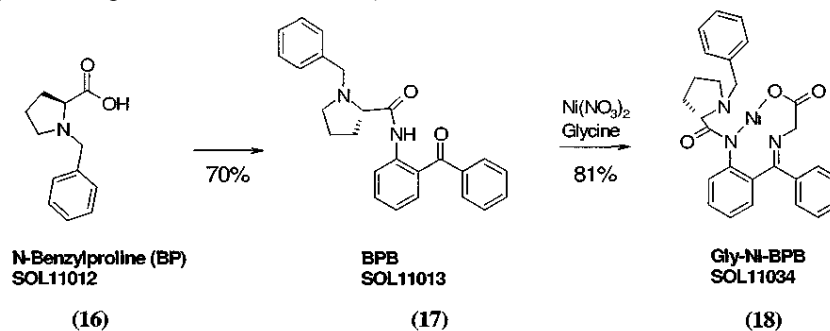
В 5-литровую четырехгорлую колбу, снабженную термометром, поместили соединение (14) (242 г, 1215 ммоль) в ТГФ (1.25 л), N,N-диметилпиридин-4-амин (29.7 г, 243 ммоль), вос-защищенный ангидрид (345 г, 1579 ммоль, примерно 1.3 экв.) в ТГФ (750 мл). Раствор нагрели с обратным холодильником, в этот момент анализ методом ТСХ (EMD Силикагель 60 F254, 250 мкм толщины слой, стеклянные пластины, 3:1 гексан/ EtOAc, соединение (14) проявилось в виде голубого пятна при Rf=0.45, продукт проявился в виде голубого пятна при Rf=0.25) показал, что все соединение (14) израсходовано и превратилось в продукт. Реакционную смесь охладили на ледяной бане до 3°C (внутренняя температура). Добавили метанол (1.25 л) и метанолят натрия (83.3 мл, 364 ммоль) за 10 мин, реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 2 ч при 3°C. Полчаса спустя анализ методом ТСХ обнаружил присутствие трех соединений: интермедиат бис карбамат, метилкарбамат, образованный гидролизом Вос-защищенного карбамата, желаемый Вос-защищенный карбамат, образованный при гидролизе метилкарбамата (3:1 гексан/ЕtОAc, окрашен анизальдегидом). Метилкарбамат проявился в виде голубого пятна при Rf=0.25, бис-карбамат проявился в виде голубого пятна при Rf=0.45, Вос-защищенный карбамат проявился в виде желтого пятна над бис-карбаматом Rf=0.5).

Реакционную смесь обработали переносом смеси в 3-литровую круглодонную колбу, содержащую хлорид аммония (19.5 г, 364 ммоль), и концентрированием до масла. Масло оставили на ночь. Добавили

воду (500 мл) к осадку с последующим добавлением этилацетата EtOAc (1.5 л), и темное масло перемешивали в течение 15 мин до полного растворения всего вещества. Гомогенную смесь перенесли в 4-литровую делительную воронку и добавили HCl (1М, 1 литр). Слои разделили, и органический слой промыли минимальным количеством солевого раствора (100 мл). Водный слой вновь проэкстрагировали этилацетатом EtOAc (600 мл), объединенные органические экстракты сконцентрировали с получением темного масла (309 г). Анализ методом ЯМР показал примерно 6 молярных% EtOAc, или примерно 2% по массе EtOAc. Водный слой во второй раз проэкстрагировали EtOAc (600 мл), но получили очень малое количество продукта (менее 2 г) и его утилизировали. Содержание продукта определяли методом ЖХВД согласно стандартным методикам, оно составило 85% (выход 88.6%, вес неочищенного 105%).

Пример 26 (альтернативный способ получения 1,1,2-замещенного циклопропана).

Стадия 1 (синтез хирального Ni-комплекса).



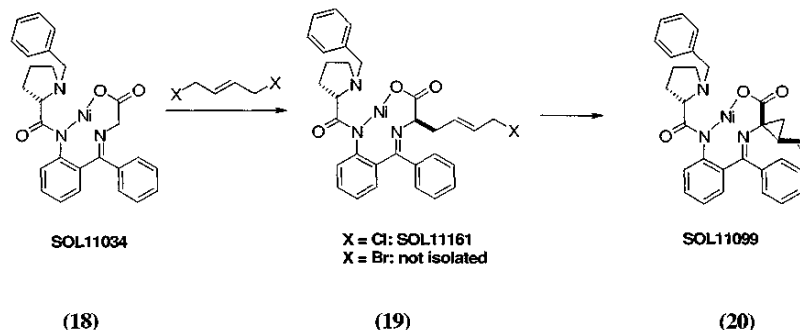
(S)-BPB (SOL11013).

(S)-Bn-Pro-OH (98.0 г, 0.48 моль) (соединение (16)) и N-метилимидазол (86.2 г, 1.05 моль) растворили в дихлорметане (500 мл) и охладили до 0°C. Добавили метансульфонилхлорид (57.4 г, 0.50 моль) за 10 мин, температуру поддерживали между -10 и +7°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Добавили 2-аминобензофенон (84.7 г, 0.43 моль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин, затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь промыли водным раствором хлорида аммония и водой. Органический слой высушили (Na_2SO_4), затем обработали активированным углем и отфильтровали через слой целита. Затем его выпарили. Маслянистый оранжевый осадок перекристаллизовали из этанола с получением продукта в виде желтого порошка. (115 г, 70%).

(S)-BPB-Ni-Gly-комплекс (SOL11034).

К перемешиваемому раствору SOL11013 (28.4 г, 73.7 ммоль) (соединение (17)) в метаноле (210 мл) добавили $\text{Ni}_2(\text{NO}_3)_3$ (42.9 г, 148 ммоль) и глицин (27.7 г, 369 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагрели до 37°C. Быстро добавили раствор KOH (29 г, 516 ммоль) в метаноле (100 мл). Затем смесь нагрели до 55°C в течение 90 мин. Ее охладили до 0°C, затем добавили уксусную кислоту (30 мл; экзотермическая реакция до 30°C). Затем медленно добавили тот же объем воды, и смесь перемешивали всю ночь. Красные кристаллы выделили фильтрованием и растворили в дихлорметане. Оставшуюся воду отделили. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и выпарили. Осадок перекристаллизовали из эфира ТВМЕ и высушили в течение ночи под глубоким вакуумом при 60°C. Выход составил 29.6 г (81%) оранжево-красного осадка. ($\alpha_D^{20} + 2020^\circ$, $c=1.0$, MeOH; Lit.³: +2006°)

Стадия 2.



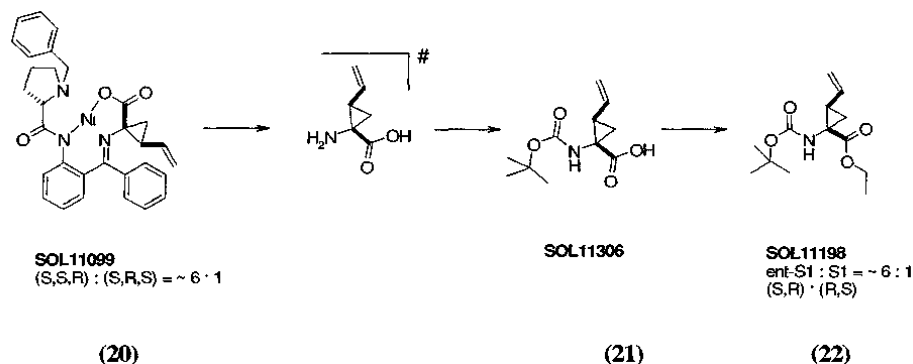
Каждый диастереомер SOL11161 и его соответствующий эпимер SOL11099 показал точно такое время удерживания при анализе методом ЖХВД и хромато-масс-спектрометрии, но имел другие свойства согласно масс-спектрометрии.

Стадия 2а. SOL11034 (4.98 г, 10.0 ммоль) (соединение (18)) растворили в сухом ацетонитриле при 20°C (водяная баня). Добавили 1,4-дихлор-2-бутен (3.13 г, 25.0 ммоль). 5 мин спустя добавили тонко измельченный гидроксид натрия (4.0 г, 100 ммоль) за один раз. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии и ЖХВД показал полное превращение исходных веществ в

SOL11161 (соотношение диастереомеров ~12:1) (соединение (19)). Реакцию остановили добавлением раствора уксусной кислоты (5 мл) в ацетонитриле (10 мл). Смесь отфильтровали и осадок промыли дихлорметаном. Объединенные органические слои выпарили досуха и далее высушили под глубоким вакуумом в течение нескольких часов с получением красной смолы (6.68 г), которая все еще содержала избыток алкилирующего агента. Для того чтобы избавиться от оставшихся следов уксусной кислоты (10 мл), добавили толуол с получением красного раствора, который выпарили досуха (дважды).

Стадия 2b. Сухой толуол (50 мл) добавили в качестве растворителя для внутримолекулярного алкилирования с последующим добавлением 1 М раствора LiHMDS в ТГФ (15 ммоль). Спустя 90 мин анализ методом хромато-масс ЖХ-МС показал полное превращение SOL11161 в SOL11099. Реакцию вновь остановили добавлением раствора уксусной кислоты (5 мл) в ацетонитриле (10 мл). Смесь промыли дважды 1н. водным раствором бикарбоната натрия (осторожно), водой и соевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4 и выпарили с получением 6.43 г SOL11099 (соединение (20)) с соотношением диастереомеров ~6:1 в виде красной смолы.

Стадия 3.



Стадия 3а. Для гидролиза Ni-комплекса остаток со стадии 2b растворили в изопропанол (5 мл). Добавили раствор хлороводорода в изопропанол (5-6 М, 4 мл) и воду (2 мл) к смеси, и смесь нагревали в течение 4 ч. Реакция проанализировали методом ЖХВД и хромато-масс-спектроскопией. Отщепление Никель-иона от комплекса происходило быстро, но гидролиз имина в свободную аминокислоту и лиганд ВРВ протекал медленнее в этих условиях. После полного гидролиза смесь выпаривали досуха и хранили под высоким вакуумом в течение 24 ч.

Стадия 3б. Остаток со стадии 3а растворили в диоксане (40 мл), медленно добавили 1н. раствор бикарбоната натрия (выделение CO_2) с последующим добавлением раствора Woc_2O (3.20 г, 15 ммоль) в диоксане (20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Диоксан удалили iV (испарение до половины объема смеси). pH довели до 10 добавлением 1н. гидроксида натрия. Водный слой промыли 4 раза эфиром TBME. Затем добавили дихлорметан (тот же объем) и водный слой подкислили добавлением 1н. серной кислоты до pH 1. Слои разделили, и водный слой проэкстрагировали дихлорметаном три раза. Объединенные органические слои промыли 1н. серной кислотой, водой, соевым раствором и затем высушили (Na_2SO_4) и выпарили с получением 1.62 г желтой смолы. Последняя все еще содержала значительные количества BPB, таким образом, экстракцию, промывание и еще раз экстракцию повторили, как описано (сначала доведением pH до 10 и дальнейшей обработкой, как описано). Получили 1.14 г неочищенного SOL11306 (соединение (21)), которое все еще содержало некоторый процент BPB.

Стадия 3с. 400 мг неочищенного вещества со стадии 3b растворили в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре. Добавили твердый бикарбонат натрия (840 мг, 10 ммоль) с последующим добавлением иодэтана (1.09 г, 7 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Добавили воду и смесь проэкстрагировали эфиром ТВМЕ дважды. Объединенные органические слои промыли водой и соевым раствором, высушили и выпарили. Выход: 300 мг (расчетный 33%) SOL11198 (энантиомер-S1:S1=85:15=70%) (соединение (22)).

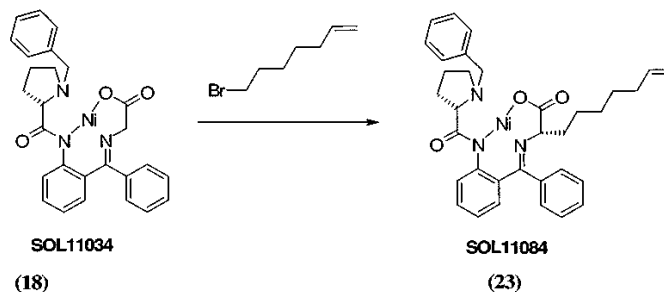
Применение (S)-BPB-Ni-Gly приводит преимущественно к энантиomerу ent-S1. Однако (R)-BPB-Ni-Gly легко доступен и может быть использован в том же самом способе для получения S1 в виде основного энантиомера.

Дальнейшая ссылка была сделана на "Синтез производных ((1R,2S)-1-амино-2-винилциклопропанкарбоновых кислот Винил-ACCA): Ключевые Интермедиаты при получении ингибиторов NS3 протеазы ВГС." Beaulieu, Pierre L.; Gillard, James; Bailey, Murray D.; Boucher, Colette; Duceppe, Jean-Simon; Simoneau, Bruno; Wang, Xiao-Jun; Zhang, Li; Grozinger, Karl; Houpis, Ioannis; Farina, Vittorio; Heimroth, Heidi; Krueger, Thomas; Schnaubelt, Juergen, Journal of Organic Chemistry (2005), 70(15), 5869-5879; "Общие способы асимметрического синтеза α -аминокислот путем алкилирования хиральных никель (II) комплексов оснований Шиффа глицина и аланина" Belokon, Yu. N.; Bakhmutov, V.I.; Chernoglazova, N.I.; Kochetkov, K.A.; Vitt, S.V.; Garbalinskaya, N.S.; Belikov, V.M., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (2), 305-12; и "Улучшенные

процедуры синтеза (S)-2-[N-(N'-бензил-пролил)амино]бензофенона (BPB) и Ni(II) комплексов оснований Шиффа, полученных из BPB и аминокислот." Belokon, Yuri K.; Tararov, Vitali I.; Maleev, Viktor I.; Savel'eva, Tatiana F.; Ryzhov, Michael G., *Tetrahedron: Asymmetry* (1998), 9(23), 4249-4252; все из которых приведены в настоящем описании посредством полных ссылок.

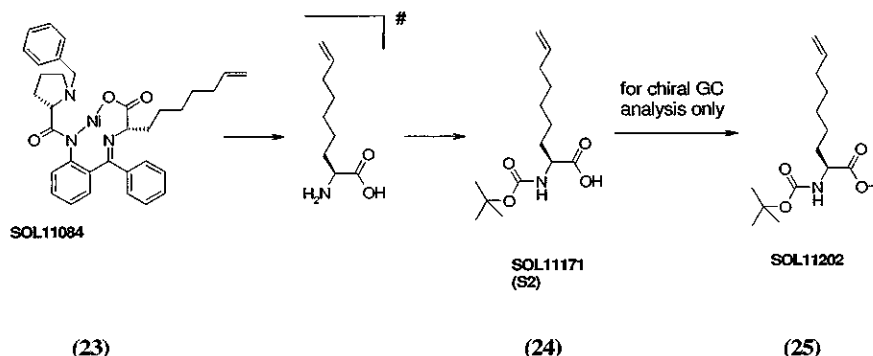
Пример 27 (способ получения замещенных гептенов).

Стадия 1 (синтез хиральных Ni-комплексов).



SOL11034 (4.98 г, 10.0 ммоль) растворили в сухом ацетонитриле при 20°C (водяная баня). Добавили 7-бром-1-гептен (1.74 г, 9.80 ммоль). 5 мин спустя добавили тонко измельченный гидроксид натрия (4.0 г, 100 ммоль) за один раз. Смесь перемешивали в течение 15 ч. Анализ методом хромато-масс-спектрометрии и ЖХВД показал полное превращение исходных веществ в SOL11084 (соотношение диастереомеров -15:1). Реакцию остановили добавлением раствора уксусной кислоты (5 мл) в ацетонитриле (15 мл). Смесь отфильтровали, и осадок промыли ацетонитрилом. Объединенные органические слои выпарили досуха. Осадок растворили в дихлорметане и промыли водой. Водный слой дважды проэкстрагировали, объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4) и выпарили. Осадок высушивали под высоким вакуумом в течение нескольких часов с получением красной смолы (5.62 г).

Стадия 2.



Стадия 2a. 2 г вещества, полученного в 1 стадии, гидролизovali и обрабатывали, как описано выше на стадии 3a для SOL11198, соединением (22). Получили 2.61 г желто-зеленого осадка.

Стадия 2b. Осадок со стадии 2a обрабатывали Boc_2O , как описано выше, на стадии 3b для SOL11099, соединением (20). Получили 362 мг (рассчитано 37%) SOL11171, который был загрязнен некоторым количеством BPB, в виде светло-коричневого масла из дихлорметановой фазы. Из эфирной фазы ТВМЕ получили 1.7 г коричневого масла, которое в основном содержало восстановленный BPB по сравнению со значительным количеством SOL11171.

Для энантиомерного определения. 2 мг SOL11171 растворили в 0.5 мл MeOH и обрабатывали небольшим избытком диазометана (0.2 М в диэтиловом эфире). Осторожно добавили каплю уксусной кислоты и затем раствор выпарили досуха. Осадок растворили в 1 мл дихлорметана. Было найдено соотношение S2 (S) к ent-S2 (R) 93:7, т.е. ее 87%.

Пример А. Исследование NS3-NS4A протеаз. Образование комплекса NS3 с NS4A-2.

Рекомбинатный NS3 полной длины, полученный при помощи *E. coli* или бакуловируса, разбавили до 3.33 мкМ буфером для анализа, и материал перенесли в пробирку Эппендорфа и поместили на водяную баню при 4°C в холодильник. Соответствующее количество NS4A-2, разбавленного до 8.3 мМ буфером для анализа, добавили к эквивалентному объему NS3 на стадии 2.1.1 (коэффициент пересчета - 3.8мг/272 мкл буфера для анализа). Материал перенесли в пробирку Эппендорфа и поместили на водяную баню при 4°C в холодильник.

После доведения системы до 4°C равные объемы растворов NS3 и NS4A-2 объединили в пробирке Эппендорфа и мягко перемешали ручным пипет-дозатором, и смесь выдерживали в течение 15 мин на водяной бане при 4°C. Конечные концентрации в смеси составили 1.67 мкМ NS3, 4.15 мМ NS4A-2 (2485-кратный молярный избыток NS4A-2).

После 15 мин при 4°C пробирку Эппендорфа с NS3/NS4A-2 достали из холодильника и поместили при комнатной температуре на водяную баню в течение 10 мин. Материал NS3/NS4A-2 разделили без

остатка на соответствующие объемы и хранили при -80°C (E. coli NS3 активна при 2 нМ в анализе, аликвота 25 мкл. Бакуловирусовая NS3 активна при 3нМ в исследовании, аликвота 30 мкл).

Пример В. Исследование ингибирования NS3.

Образцы соединений растворили до содержания 10 мМ в ДМСО, затем разбавили до 2.5 мМ (1:4) в ДМСО. Как правило, соединения добавляли к аналитическому планшету при концентрации 2.5 мМ, получающейся при разбавлении первоначальной концентрации до 50 мкМ по аналитической кривой ингибирования. Соединения последовательно разбавляли в буфере для анализа с целью получения тестовых растворов низкой концентрации.

E. coli NS3/NS4A-2 разбавили до 4 нМ NS3 (1: 417.5 1.67 мкМ исходного-18 мкл 1.67 мкМ исходного + 7497 мкл буфера для анализа). Бакуловирусный NS3/NS4A-2 разбавили до 6 нМ NS3 (1: 278.3 1.67 мкМ исходного - 24 мкл 1.67 мкМ исходного + 6655 мкл буфера для анализа). Используя ручную многоканальную пипетку-дозатор и избегая образования пузырьков в планшете, добавили 50 мкл буфера для анализа в лунки A01-H01 черного Costar 96-луночного полипропиленового планшета для хранения.

Используя многоканальную ручную пипетку-дозатор и избегая образования пузырьков в планшете, добавили 50 мкл разбавленного NS3/NS4A-2 из стадии 2.2.6 в лунки A02-H12 планшета на стадии 2.2.7. Используя многоканальную ручную пипетку-дозатор и избегая образования пузырьков в планшете, перенесли 25 мкл содержимого из лунок в планшете для разбавления соединений стадии 2.2.5 в соответствующие лунки аналитического планшета стадии 2.2.8. Наконечники многоканальной пипетки меняли для каждого ряда переносимых соединений. Используя многоканальную ручную пипетку-дозатор и избегая образования пузырьков в планшете, содержимое лунок аналитического планшета Стадии 2.2.9 перемешали аспирацией и распределением 35 мкл из 75 мкл в каждой лунке по пять раз. Наконечники многоканальной пипетки-дозатора меняли для каждого ряда переносимых соединений. Планшет покрыли полистирольной планшетной крышечкой и планшет стадии 2.2.10, содержащий NS3 протеазу и образцы соединений, предварительно выдерживали 10 мин при комнатной температуре. В то время пока планшет из стадии 2.2.11 предварительно выдерживали, RETS1 субстрат разбавили в 15мл пропиленовой пробирке для центрифугирования. RETS1 субстрат разбавили до 8 мкМ (1: 80.75 646 мкМ исходного-65 мкл 646 мкМ исходного + 5184 мкл буфера для анализа).

После того как планшет в стадии предварительно выдерживали, используя ручное устройство, 25 мкл субстрата добавили ко всем лункам в планшете. Содержимое всех лунок быстро перемешали, как на стадии 2.2.10, но смешиванием 65 мкл из 100 мкл в лунках.

Планшеты считывали в динамическом режиме на планшет-ридере Molecular Devices SpectraMax Gemini XS. Установки планшет-ридера: время считывания: 30 мин, интервал: 36 с, воспроизведение: 51, излучение λ : 335 нм, эмиссия λ : 495 нм, граничное значение: 475 нм, автоперемешивание: отключено, калибровка: один раз, ФЭУ: высокий, излучение/лунка: 6, Vmax pts: 21 или 28/51 в зависимости от длины линейности реакции.

IC₅₀ определяли, используя эмпирическое уравнение кривой с четырьмя параметрами и пересчитывая Ki's, используя следующие Km's.

Полная длина NS3 E. coli -2.03 мкМ

Полная длина NS3 BV -1.74 мкМ

где $Ki = IC_{50} / (1 + [S] / Km)$

Количественная оценка твердофазным иммуноферментным анализом (тИФА) селективируемых маркеров протеинов, Неомидин фосфотрансферазы II (NPTII) в ВГС суб-геномном репликоне, GS4.3

ВГС суб-геномный репликон (I77/NS3-3¹, поступление № AJ242652), стабильно сохраняющийся в человеческих HuH-7 клетках гепатомы, был создан Lobmann и др. Science 285:110-113 (1999). Содержащие репликон клеточные культуры, обозначаемые как GS4.3, были получены от Dr. Christoph Seeger из Института исследования раковых заболеваний, Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, Пенсильвания.

GS4.3 клетки поддерживались при 37°C, 5% CO₂, в DMEM (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко, Gibco 11965-092) с L-глутамином 200 мМ (100×) (Gibco25030-081), заменимыми аминокислотами (NEAA) (Biowhittaker 13-114E), термо-инактивированной (III) эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) (Hyclone SH3007.03) и 750 мкг/мл генетицина (G418) (Gibco 10131-035). Клетки разделяли 1:3 или 4 каждые 2-3 дня.

За 24 ч до исследования клетки GS4.3 собирали, подсчитали и посеяли в 96-луночные планшеты (Costar 3585) при плотности 7500 клеток/лунку во всех стандартных стабилизирующих средах (выше) и выдерживали в условиях, указанных выше. Для начала исследования питательную среду удалили, клетки один раз промыли физиологическим раствором с фосфатным буфером ФСБ (фосфатно-солевой буфер) (Gibco 10010-023) и добавили 90 мкл исследовательской среды (DMEM, L-глутамин, NEAA, 10% HEFBS, без G418). Ингибиторы приготовили в виде 10× исходного раствора в Исследовательской Среде, (3-кратное разбавление от 10 мкМ до 56 пМ конечной концентрации, конечная концентрация ДМСО 1%), 10 мкл добавили к лункам d в повторностях, планшеты встряхнули для смешивания и выдерживали, как указано выше, в течение 72 ч.

NPTII ELISA набор был получен от AGDIA, Inc. (тИФА тестовая система соединений для Неомо-

цин Фосфотрансферазы II, PSP 73000/4800). Инструкции производителя были выполнены, но с некоторыми изменениями. 10× РЕВ-1 лизирующий буфер модифицировали с включением 500 пМ фенилметилсульфонилфторид (PMSF) (Sigma P7626, 50мМ исходного раствора в изопропанол). После 72 ч выдерживания клетки промыли один раз физиологическим раствором с фосфатно-солевым буфером ФСБ и добавили 150 мкл РЕВ-1 с PMSF на лунку. Содержимое планшетов перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем заморозили при -70°C. Планшеты разморозили, лизаты основательно смешали и 100 мкл внесли на NPTII ELJSA планшет. Построили калибровочную кривую. Лизат из ДМСО-обработанных контрольных клеток собрали, последовательно разбавили РЕВ-1 с PMSF и использовали в повторностях в лунках планшета ELISA, в диапазоне первоначального количества лизата 150 мкл-2.5 мкл. Дополнительно, 100 мкл только буфера внесли в повторностях в качестве контроля. Планшеты герметично закрыли и мягко перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После выдерживания планшеты промыли 5×300 мкл с ФСБ-Т (0.5% Tween-20, ФСБ-Т были предоставлены в наборе тИФА). Для детекции провели IX разбавление растворителем, конъюгированным с энзимом, MRS-2 (5×) в ФСБ-Т, к которому добавили энзим конъюгаты А и В, разбавление 1: 100, в соответствии с инструкциями. Планшеты повторно герметично закрыли и выдерживали с перемешиванием, покрыли и оставили при комнатной температуре на 2 ч. Промывание повторили и добавили 100 мкл субстрата ТМВ комнатной температуры. После приблизительно 30-минутного выдерживания (комнатная температура, перемешивание, исследование) реакцию остановили 50 мкл 3М серной кислоты. Планшеты считывали при 450 нм на считывателе планшетов Molecular Devices Versamax.

Ингибиторный эффект выражали в процентах от ДМСО-обработанного контрольного сигнала и рассчитывали кривую ингибирования, используя уравнение с 4 параметрами: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, где С представляет собой половину максимальной активности или EC_{50} .

Примеры активности.

Таблица 9

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликация EC ₅₀
100	D	D
101	D	D
102	D	C
103	D	D
104	D	D
105	D	D
106	C	A
107	D	B
108	D	B
109	D	B
110	C	B
111	D	D
112	D	D
113	D	C
114	D	D
115	D	D
116	D	B
117	D	D
118	D	D
119	D	C
120	D	D
121	C	C
122	D	B
123	D	B
124	B	нет данных
125	B	нет данных
126	A	нет данных
127	B	нет данных
128	A	нет данных
129	B	нет данных
130	D	B
131	D	B
132	D	D

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
133	D	B
134	D	D
135	D	B
136	D	A
137	D	D
138	D	C
139	C	A
140	D	C
141	D	D
142	D	B
143	D	D
144	D	B
145	D	D
146	D	A
147	A	нет данных
148	A	нет данных
149	D	A
150	D	A
151	B	нет данных
152	D	A
153	A	нет данных
154	B	нет данных
155	D	C
156	D	C
157	D	D
158	D	D
159	D	C
160	D	D
161	D	D
162	D	D
163	D	B
164	D	D
165	D	D
166	D	D
167	D	B
168	D	B
169	D	B
170	D	D
171	D	D
172	D	D

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
173	D	D
174	D	D
175	D	A
176	D	A
177	D	B
178	D	D
179	D	D
180	D	D
181	C	B
182	D	C
183	D	D
184	D	B
185	D	B
186	D	C
187	D	C
188	D	D
189	D	C
190	D	D
191	D	C
192	D	B
193	D	C
194	D	B
195	D	A
196	D	B
197	D	B
198	D	C
199	D	B
237	D	A
238	D	B
239	D	D
240	D	C
241	D	C
242	D	B
243	D	D
244	D	D
245	D	C
246	D	C
247	D	D
248	D	C
249	D	C

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
250	D	C
251	D	B
252	D	B
253	D	B
254	D	C
255	D	D
256	D	D
257	D	D
258	D	D
259	D	D
260	D	D
261	D	C
262	D	C
263	D	D
264	B	A
265	D	D
266	D	D
267	D	D
268	D	D
269	D	D

Таблица 10

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
200	D	D
201	D	D
202	D	B
203	C	A
204	D	D
205	D	C
206	D	D
207	D	D
208	D	B
209	D	D
210	D	D
211	D	D
212	D	C
213	D	D
214	D	D
215	D	D
216	D	D
217	D	D
218	D	D
219	D	B
220	D	C
221	D	B
222	D	B
223	D	C
224	C	B
225	D	D
226	D	D
227	D	D
228	D	D
229	D	C
230	D	C
231	D	D
232	D	D
233	D	D
234	D	D
235	D	D
236	D	D

Таблица 11

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
300	C	нет данных
301	B	нет данных
302	B	нет данных
303	A	нет данных
304	B	нет данных
305	B	нет данных
306	A	нет данных
307	B	нет данных
308	A	нет данных
309	B	нет данных
310	A	нет данных
311	B	нет данных
312	C	нет данных
313	B	нет данных
314	D	B
315	B	нет данных
316	B	нет данных
317	C	A
318	C	A

Таблица 12

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
400	В
401	В
402	А
403	В
404	В
405	В
406	А
407	А
408	В
409	В
410	А
411	А
412	В
413	А
414	А
415	А
416	В
417	В
418	А
419	В
420	А
421	А
422	А
423	В
424	А
425	А
426	А
427	А
428	В
429	В

Таблица 13

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
500	А
501	А
502	А
503	А

Таблица 14

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
600	D	C
601	D	C
602	C	C
603	C	C
604	A	A
605	C	C
606	C	C
607	A	нет данных
608	A	нет данных
609	D	C
610	C	A
611	C	B
612	C	C
613	C	C
614	C	C
615	C	B
616	C	C
617	D	A
618	D	B
619	D	C
620	C	B
621	A	A
622	B	B
623	B	нет данных
624	B	C
625	B	B
626	C	B
627	D	D
628	C	C
629	C	B
630	C	B

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
631	D	C
632	C	B
633	C	C
634	C	B
635	D	C
636	C	D
637	D	A
638	C	A
639	C	A
640	D	A
641	D	B
642	C	A
643	C	A
644	D	C
645	D	нет данных
646	C	A
647	D	B
648	C	A

Таблица 15

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
701	D	D
702	C	C
703	C	C
704	B	n/a
705	D	D
706	D	D

Таблица 16

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
801	B

Таблица 17

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
900	D	D
901	D	D
902	D	D
903	D	D
904	D	D
905	D	D
906	D	D
907	D	C
908	C	B
909	D	D
910	D	C
911	C	B
912	D	D
913	D	C
914	D	D
915	D	D
916	D	C
917	D	D
918	D	C
919	D	B
920	D	D
921	D	C
922	D	C
923	D	C
924	D	D
925	D	D
926	D	D
927	D	D
928	D	D
929	D	D

Таблица 18

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
1001	D	B
1002	D	D
1003	D	C
1004	D	D
1005	D	D
1006	D	B
1007	D	B

1008	D	D
1009	D	D
1010	D	D
1011	D	C
1012	D	D
1013	D	D
1014	D	D
1015	D	D
1016	D	D
1017	C	A
1018	D	C
1019	D	C
1020	D	D
1021	B	A
1022	D	D
1023	D	C
1024	D	D
1025	D	D
1026	D	B
1027	D	D
1028	D	D
1029	D	B
1030	D	
1031	D	C
1032	D	D

Таблица 19

Соединение	NS3-NS4A IC ₅₀	Репликон EC ₅₀
2001	A	нет данных
2002	B	нет данных
2003	B	нет данных
2004	C	нет данных
2005	D	C
2006	C	нет данных
2007	C	B
2008	C	B
2009	B	нет данных
2010	B	нет данных
2011	A	нет данных

Таблица 20

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2101	B	2128	B
2102	B	2129	B
2103	C	2130	B
2104	B	2131	B
2105	C	2132	B
2106	D	2133	B
2107	C	2134	C
2108	B	2135	C
2109	B	2136	B
2110	B	2137	A
2111	B	2138	A
2112	B	2139	A
2113	B	2140	A
2114	B	2141	B
2115	D	2142	B
2116	B	2143	A
2117	C	2144	A
2118	C	2145	A
2119	C	2146	A
2120	C	2147	A
2121	C	2148	B
2122	C	2149	B
2123	C	2150	B
2124	B	2151	C
2125	C	2152	B
2126	B	2153	B
2127	B	2154	B

Таблица 21

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2201	C	2227	B
2202	B	2228	B
2203	C	2229	B
2204	C	2230	B
2205	C	2231	B
2206	B	2232	B
2207	B	2233	C
2208	C	2234	C
2209	C	2235	C
2210	C	2236	C
2211	C	2237	C
2212	C	2238	C
2213	B	2239	C
2214	C	2240	C
2215	C	2241	C
2216	B	2242	C
2217	C	2243	C
2218	D	2244	D
2219	B	2245	D
2220	C	2246	C
2221	C	2247	A
2222	C	2248	B
2223	C	2249	C
2224	B	2250	B
2225	B	2251	D
2226	B	2252	C

Таблица 22

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀	Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2301	B	2312	C
2302	B	2313	C
2303	C	2314	C
2304	C	2315	C
2305	C	2316	C
2306	C	2317	C
2307	C	2318	C
2308	C	2319	D
2309	C	2320	D
2310	C	2321	C
2311	C	2322	D

Таблица 23

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2401	D
2402	D
2403	C
2404	C

Таблица 24

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2501	A
2502	A

Таблица 25

Соединение	NS3-NS4 IC ₅₀
2601	A
2602	B
2603	B
2604	A

Таблица 26

Соединение	EC ₅₀
2137	A
2138	C
2139	C
2142	A
2143	A
2144	C

где A обозначает IC₅₀ или EC₅₀, как указано, меньше чем 50 мкМ;

B обозначает IC₅₀ или EC₅₀, как указано, меньше чем 10 мкМ;

C обозначает IC₅₀ или EC₅₀, как указано, меньше чем 1 мкМ;

D обозначает IC₅₀ или EC₅₀, как указано, менее 0.1 мкМ

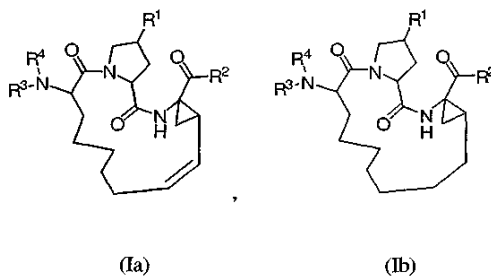
Заключение

Найдены потенциальные эффективные ингибиторы NS3 протеазы ВГС, представляющие собой небольшие молекулы.

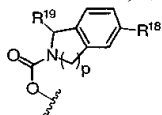
Поскольку настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления изобретения, специалисту в данной области техники будет очевидно, что могут быть выполнены различные изменения и могут быть использованы эквиваленты без отступления от истинной сущности и объема данного изобретения. Кроме того, многие модификации могут быть выполнены для того, чтобы применить данное изобретение к конкретной ситуации, материалу, смеси химически связанных веществ, процессу, стадии или стадиям процесса в целях, сущности и объеме настоящего изобретения. Подразумевается, что все такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

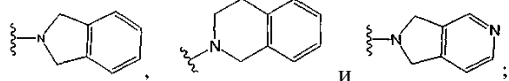
1. Соединение общей формулы (Ia) или (Ib)



или их фармацевтически приемлемая соль, где

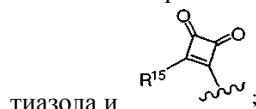


R¹ представляет собой H, где p равен 1, или OC(=O)-R^{1a}, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



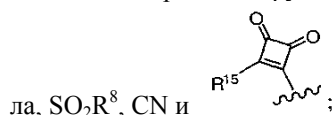
R² представляет собой NHR⁵;

R³ выбирают из группы, состоящей из H, CH₂R⁶, COR⁶, CO₂R⁷, CSNH₂, возможно замещенного 2-



R⁴ представляет собой водород или циклопропилметил;

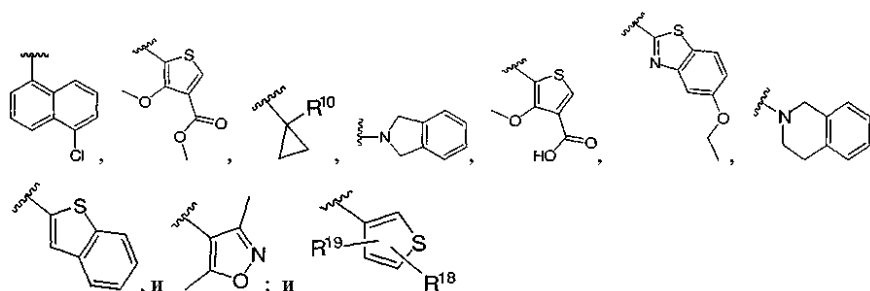
R⁵ выбирают из группы, состоящей из фенила, CH₂C(CF₃)₂OH, C₃-C₇-алкила, циклопропилкарбони-



R⁶ выбирают из группы, состоящей из R⁹, возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фуридила, фторированного C₁₋₆-алкила и гидроксированного C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой циклопентил или C₁-C₆-алкил;

R⁸ выбирают из группы, состоящей из NR¹¹R¹², трет-бутила, хлорпиридинила,



R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или

R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или CH_2R^{14} ;

R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

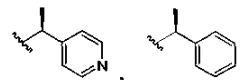
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

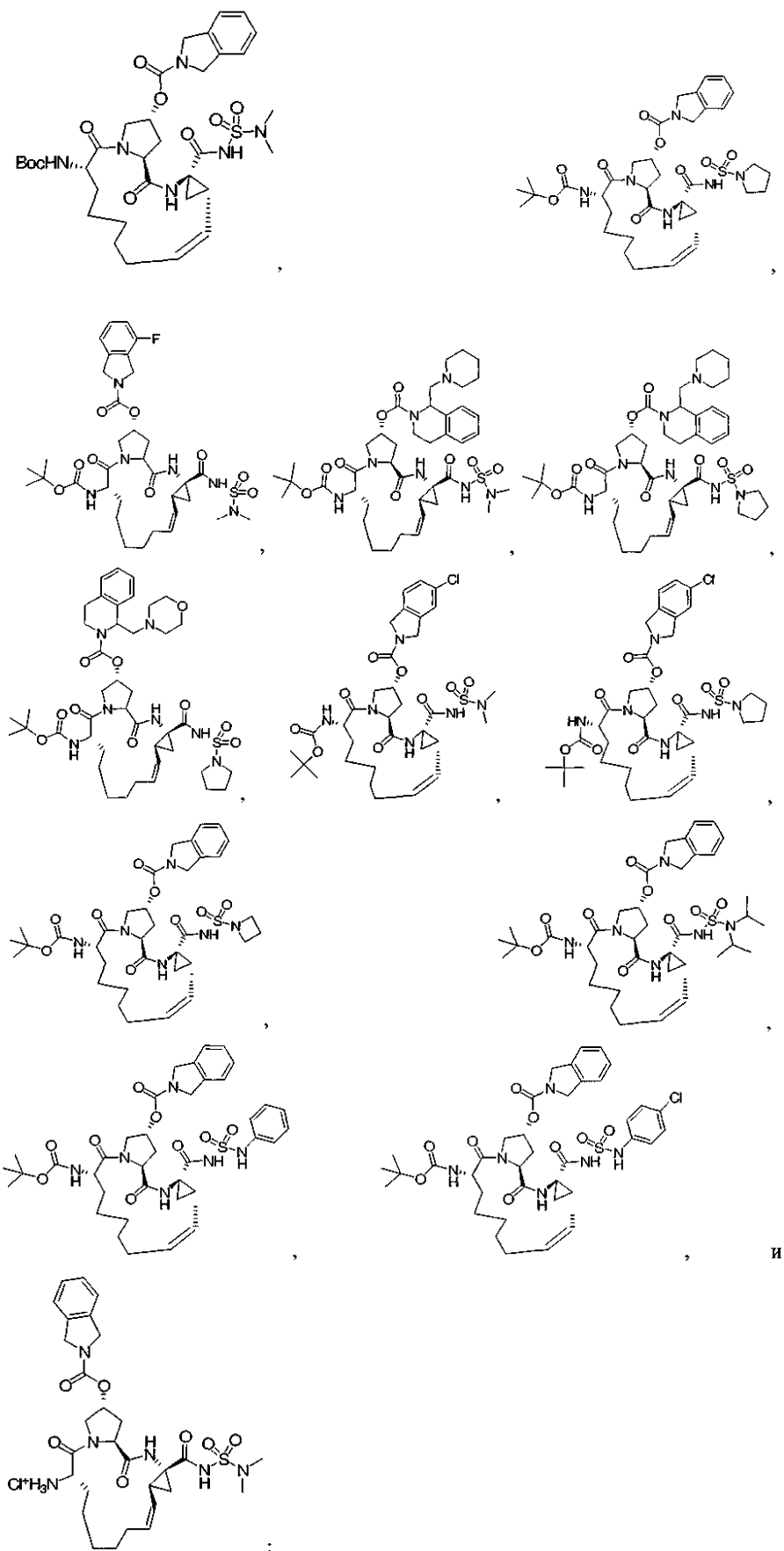
R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил;

R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют H, галоген, метил или CF_3 ; и

при условии, что соединения общих формул (Ia) и (Ib) не выбраны из группы, состоящей из

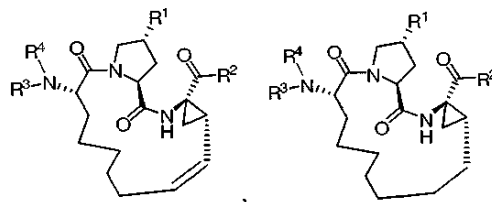




при этом возможные заместители включают один или более из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкенила, C₁-C₆-алкинила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-гетероциклоалкила, C₆-18-арила, гетероарила, галогена, циано, гидрокси, C₁-C₆-алкокси, арилокси, сульфгидрила, C₁-C₆-алкилтио, C₆-18-арилтио, моно(C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, четвертичной аммониевой соли, амино(C₁-C₆)алкокси, гидрокс(C₁-

C₆)алкиламино, amino(C₁-C₆)алкилтио, цианоамино, нитро, карбамила, кето, карбонила, карбокси, глико-
лила, глицила, гидразино, гуанила, сульфамила, сульфонила, сульфенила, тиокарбонила, тиокарбокси; и
при этом гетероарил является 4-10-членной моноциклической или бициклической кольцевой системой,
содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; при
этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

2. Соединение формулы (Ic) или (Id)

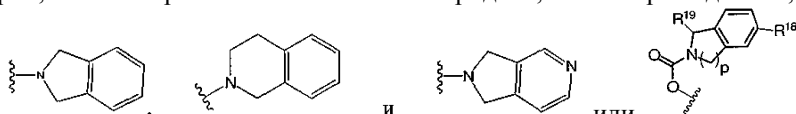


(Ic)

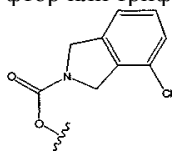
(Id)

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой H, OC(=O)-R^{1a}, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероа-
рил, выбранный из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



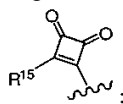
где R¹⁸ представляет собой H, фтор или трифторметил, p равно 1;



R¹⁹ представляет собой H или

R² представляет собой NHR⁵;

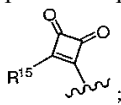
R³ выбирают из группы, состоящей из H, CH₂R⁶, COR⁶, CO₂R⁷, CSNH₂, возможно замещенного 2-



тиазола и

R⁴ представляет собой водород или циклопропилметил;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из фенила, CH₂C(CF₃)₂OH, C₃-алкила, циклопропилкарбонила,

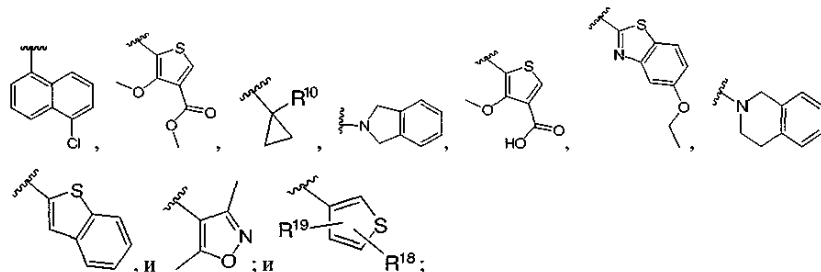


SO₂R⁸, CN и

R⁶ выбирают из группы, состоящей из R⁹, возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобу-
тила, возможно замещенного фуридила, фторированного C₁₋₆-алкила и гидроксированного C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой цикlopентил или C₁-C₆-алкил;

R⁸ выбирают из группы, состоящей из NR¹¹R¹², трет-бутила, хлорпиридинила,



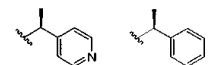
где R¹⁸ и R¹⁹, каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF₃;

R⁹ выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифтор-
метила;

R¹⁰ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-фторированный алкил;

R¹² выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, 3-пропенила, фенила,
хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH₂R¹³, CHR¹⁶R¹⁷ и фторированного C₁₋₆-алкила, или



R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора,

R^{13} представляет собой пиридилил или CH_2R^{14} ;

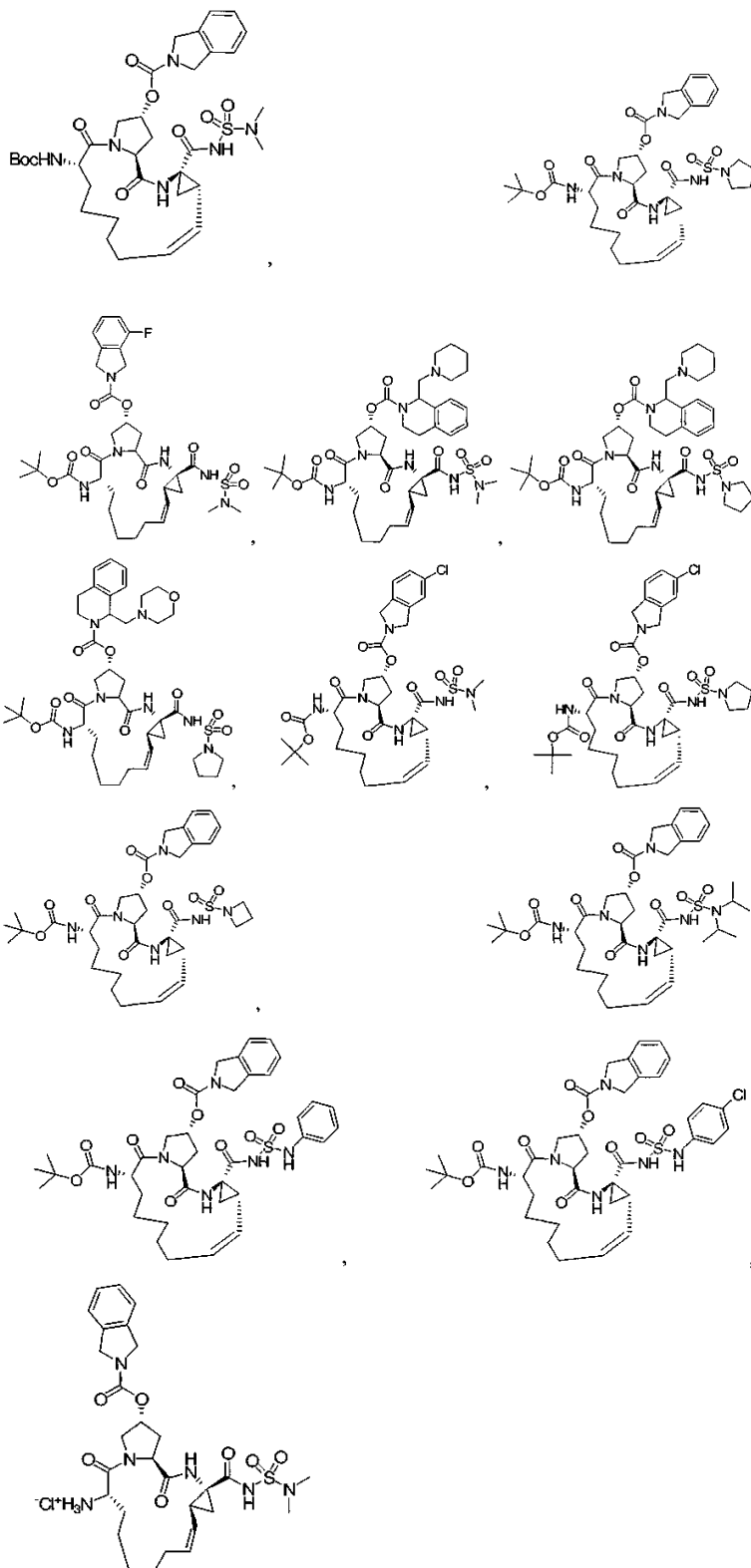
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридилил;

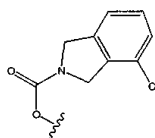
R^{17} представляет собой H или метил; и

при условии, что соединения общих формул (Ic) и (Id) не являются выбранными из группы, состоящей из

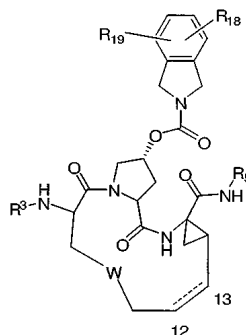


3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой H.

4. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой



5. Соединение общей формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , возможно замещенного 2-тиазола;

R^5 выбирают из группы, состоящей из циклопропилметила или SO_2R^8 ,

R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила, возможно замещенного фурилы, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой цикlopentил или C_{1-6} -алкил;

R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, возможно замещенного фенила и

R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифторметила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, C_{1-3} -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил;

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_{1-3} -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или

R^{11} и R^{12} вместе могут образовывать 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное двумя атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} ;

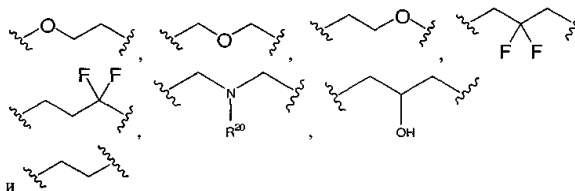
R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил;

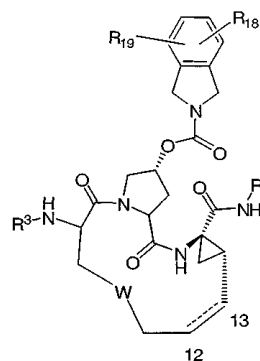
R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 ;

W выбирают из группы



R^{20} представляет собой H, CH_3 , C_{1-6} -алкил, фторированный C_{1-6} -алкил или SO_2Ar , и связь 12-13 представляет собой одинарную или двойную связь.


6. Соединение по п.5, имеющее структуру

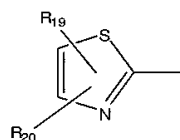


или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, где R^{13} представляет собой пиридинил.
8. Соединение по пп.1, 2, 5 или 6, где R^5 представляет собой SO_2R^8 .
9. Соединение по п.8, где R^8 представляет собой $NR^{11}R^{12}$.



10. Соединение по п.8, где R^8 представляет собой .
11. Соединение по пп.1, 2, 5 или 6, где R^3 представляет собой CO_2R^7 .
12. Соединение по пп.1, 2, 5 или 6, где R^3 представляет собой CH_2R^6 .
13. Соединение по пп.1, 2, 5 или 6, где R^3 представляет собой H.
14. Соединение по пп.1, 2, 5 или 6, где R^3 представляет собой возможно замещенный триазол общей структурной формулы

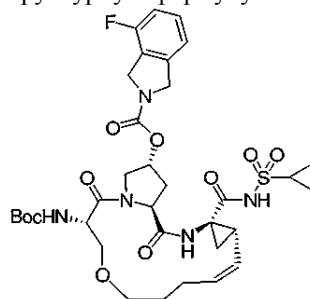


при этом возможные заместители представляют собой:

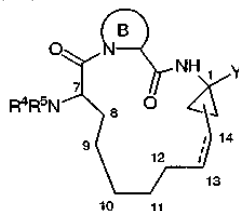
R^{19} независимо представляет собой H, галоген, метил или CF_3 ;

R^{20} независимо представляет собой H или возможно замещенное фенильное кольцо.

15. Соединение по п.6, имеющее структурную формулу

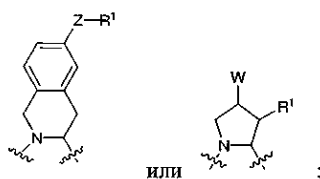


16. Соединение, имеющее формулу (III)



(III)

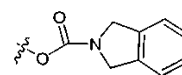
или его фармацевтически приемлемая соль, где



кольцо В выбирают из

Z представляет собой связь, O или S;

R^1 представляет собой H, C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;



W выбирают из водорода, галогена, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ или

R^3 представляет собой H, C_{1-8} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или C_{7-10} -арилалкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-4} -алкила, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила, бензила, $C(O)NR^8R^8$, $C(S)NR^8R^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

где R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{3-7} -циклоалкила, сконденсированного с C_6 -арилем, тетрагидрофуранового кольца, тетрагидропиранового кольца, бензила или фенила;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиразинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси;

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила;

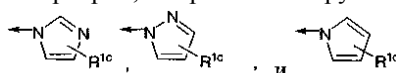
Y имеет формулу, выбранную из $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$ или $-C(O)NHS(O)R^{1a}$;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{4-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкилгетероарила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероарильная часть C_{1-6} -алкилгетероарила в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

$NR^{1a}R^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из

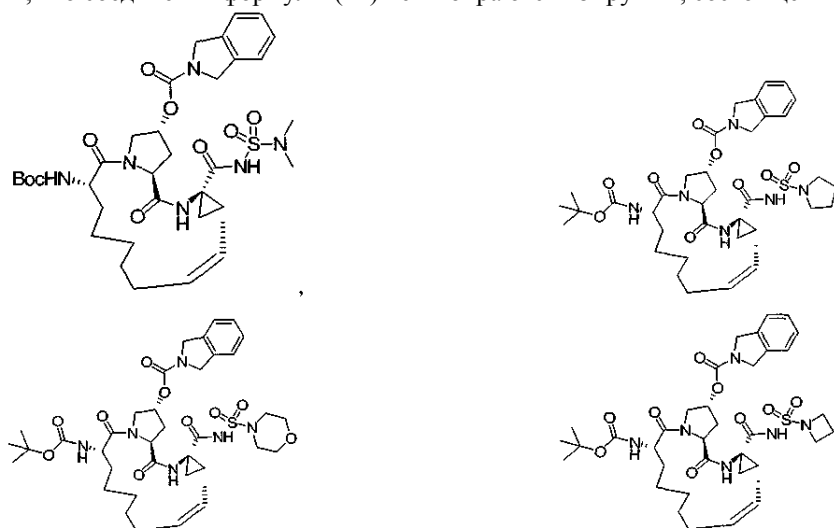


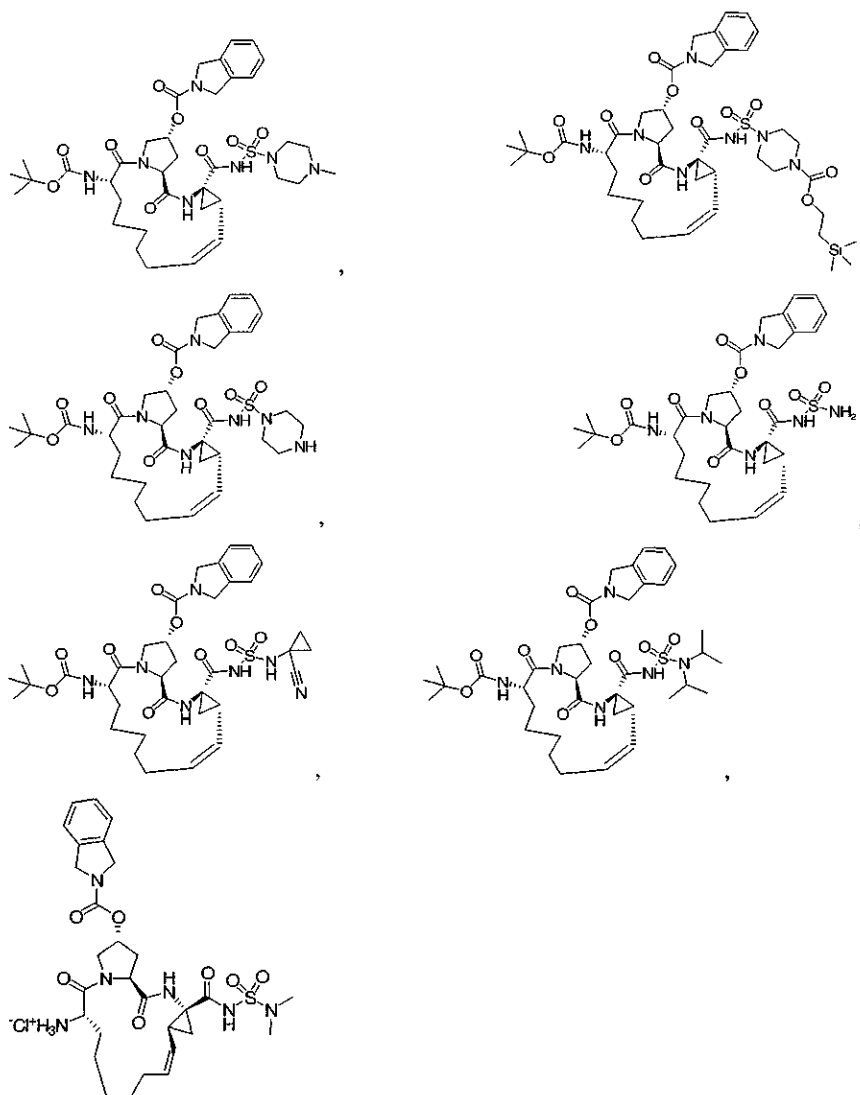
где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} представляет собой независимо H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1c}$, где R^{1c} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и

при условии, что соединения формулы (III) не выбираются из группы, состоящей из

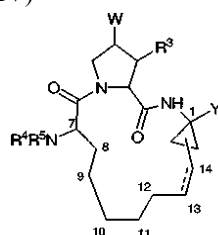




17. Соединение по п.16, где

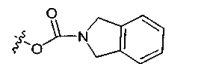
W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $\text{CH}(\text{R}^3)_2$ или R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;
 R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, C_{3-7} -циклоалкила, алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;
 R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила;
 R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{4-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо.

18. Соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где



W выбирают из водорода, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $\text{CH}(\text{R}^3)_2$ или

R^3 представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, C_{1-6} -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{4-10} -циклоалкила, фенила или бензила;

где R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил- C_{3-7} -циклоалкила, C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила;

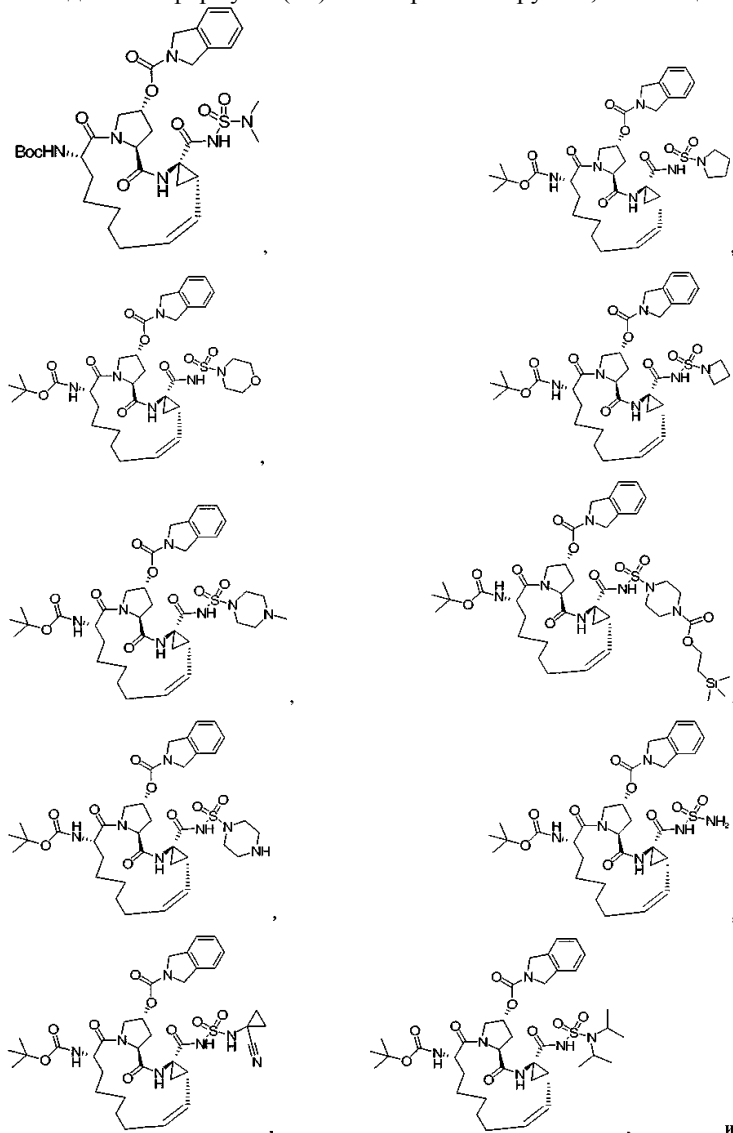
Y имеет формулу, выбранную из $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})\text{R}^{1a}$;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой замещенный C_{3-7} -циклоалкил или замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, CN, C_2 -алкила, C_{4-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкил- C_{3-10} -циклоалкила, C_{10} -арила, C_{1-6} -алкил- C_6 - или C_{10} -арила, C_{2-6} -алкенил- C_6 - или C_{10} -арила или C_{1-6} -алкилгетероцикла, при этом гетероциклическая часть C_{1-6} -алкилгетероцикла в радикалах R^{1a} и R^{1b} представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; или

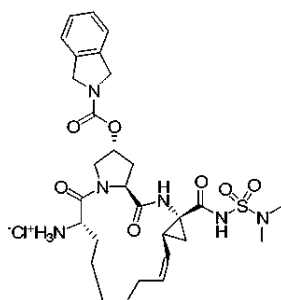
$\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ образует замещенное или незамещенное 3-7-членное кольцо;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь; и

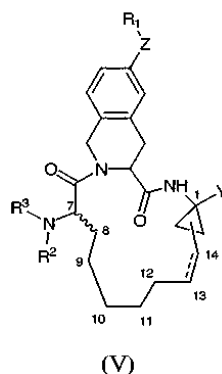
при условии, что соединения формулы (IV) не выбраны из группы, состоящей из



и



19. Соединение, имеющее формулу (V)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, пиридил, тиазоло, нафтил, фенил, замещенный фенил, бензилокси или замещенный бензилокси;

R^2 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, замещенный фенил, C_{1-6} -алкокси или замещенный C_{1-6} -алкокси;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ или $S(O)_2R^5$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_{3-7} -циклоалкила, сконденсированного с C_6 -арилом, бензила, фенила или замещенного фенила;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^4$ или карбоксильную кислоту формулы $-C(O)OH$;

где R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 -арил или замещенный C_6 -арил;

Z представляет собой связь, O или S;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

20. Соединение по п.19, где R^1 представляет собой фенил, замещенный галогеном, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкилом, замещенным до 3 атомами фтора, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси, замещенным до 3 атомами фтора, циано, гидроксид, нитро, NHR^2 или NR^2R^3 .

21. Соединение по п.19, где R^1 представляет собой бензилокси, замещенный галогеном, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкилом, замещенным до 3 атомами фтора, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -алкокси, замещенным до 3 атомами фтора, циано, гидроксид, нитро, NHR^2 или NR^2R^3 .

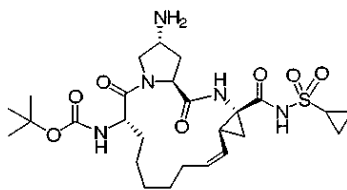
22. Соединение по п.19, где R^2 представляет собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

23. Соединение по п.19, где R^5 и R^6 , каждый индивидуально, представляют собой фенил, замещенный галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

24. Соединение по п.19, где R^4 представляет собой C_6 -арил, замещенный до трех атомов галогена.

25. Соединение, имеющее формулу (VI)

- 293 -



26. Соединение по п.25, где R^{15} является замещенным до трех раз галогеном или C_{1-6} -алкильными группами.

27. Соединение по п.25, где R^4 представляет собой фенил или бензил, замещенный до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

28. Соединение по п.25, где R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

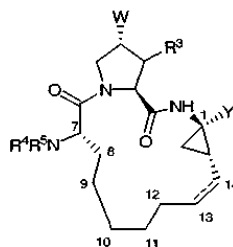
29. Соединение по п.25, где R^8 представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца, или R^8 представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 -тетрагидропиранового кольца.

30. Соединение по п.25, где R^9 является замещенным следующими заместителями: C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

31. Соединение по п.25, где R^{21} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

32. Соединение по п.25, где R^{22} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом.

33. Соединение по п.25, имеющее структурную формулу (VIa)



(VIa)

где пунктирная линия обозначает возможную цис-двойную связь.

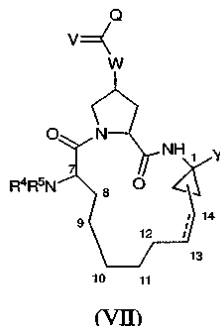
34. Соединение по п.33, где Y представляет собой амид формулы $-C(O)NHR^9$, где R^9 выбирают из группы, состоящей из CH_2 - C_{3-6} -циклоалкила, $CH(CH_3)$ - C_{6-10} -циклоалкила, CH_2 - C_{6-10} -арила, $CH(CH_3)$ - C_{6-10} -арила, CH_3 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано или C_{1-3} алкокси; и при этом гетероарильная группа CH_3 -гетероарила и $CH(CH_3)$ -гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

35. Соединение по п.33, где Y представляет собой ацилсульфонамид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$ или ацилсульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)R^9$, где R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{5-10} -арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз C_{1-6} -алкилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси или C_{1-6} -алкокси, или R^9 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 3 атомами фтора.

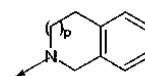
36. Соединение по п.33, где Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H , C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -

циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до двух раз галогеном, циано, нитро, C₁₋₆-алкокси, амидо или фенилом, или R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, представляют собой H и C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

37. Соединение, имеющее формулу (VII)



или его фармацевтически приемлемая соль, где



Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо , где p равно 0 или 1, или

Q представляет собой R¹-R², где R¹ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиазола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиафена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиазола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, индола или бензимидазола;

R⁴ выбирают из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила;

R⁵ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ или (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил; или

R⁶ и R⁷ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R⁸ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, фенила, C₆- или C₁₀-арила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

V выбирают из O, S или NH;

W выбирают из O, NH или CH₂;

Y представляет собой амид формулы -C(O)NHR⁹, где R⁹ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, фенила, циано, C₃₋₇-циклоалкила или C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, C₅₋₁₀-арилалкила или гетероарил-C₁₋₆-алкила; или

Y представляет собой ацилсульфонимид формулы -C(O)NHS(O)R⁹, где R⁹ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, C₅₋₁₀-арилалкила, C₆- или C₁₀-арила, гетероароматического кольца;

при этом гетероарильная часть C₁₋₆-алкилгетероарила в радикале R⁹ или гетероароматическое кольцо в радикале R⁹ представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

пунктирная линия обозначает возможную двойную связь;

R²¹ представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила, фенила, C₆- или C₁₀-арила, пиридила, пиримидила, пиазинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси; и

R²² представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, C₄₋₁₀-циклоалкилалкила или фенила.

38. Соединение по п.37, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидроксид, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, C₂₋₆-алкенилом, C₁₋₆-алкокси, гид-

рокси-С₁₋₆-алкилом, замещенным С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкокси, замещенным С₁₋₆-алкокси, С₆- или С₁₀-арилом, пиридилем, пиримидилом, тиенилом, фуранилом, тиазолилом, оксазолилом, фенокси, тиофенокси, сульфонамидом, мочевиной, тиомочевиной, амидом, кетом, карбоксилем, карбамилем, сульфоксидом, сульфеном, амином, алкоксиамином, алкоксигетероциклилом, С₁₋₆-алкиламином, С₁₋₆-алкилкарбоксамидом, карбонилем, спироциклическим циклопропилом, спироциклическим циклобутилом, спироциклическим циклопентилом или спироциклическим циклогексилом; причем гетероциклическая часть алкоксигетероциклила представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы.

39. Соединение по п.37, где R¹ или R² является замещенным NR⁶R⁷, галогеном, циано, нитро, гидроксильной, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксильной-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или С₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

40. Соединение по п.37, где фенильная или бензильная группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксильной, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксильной-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или С₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

41. Соединение по п.37, где R⁸ является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксильной, фенилом, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксильной-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или С₁₋₆-алкокси, или С₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

42. Соединение по п.37, где R⁸ представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения С₃ или С₄ тетрагидрофуранового кольца, или R⁸ представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение С₄ тетрагидропиранового кольца.

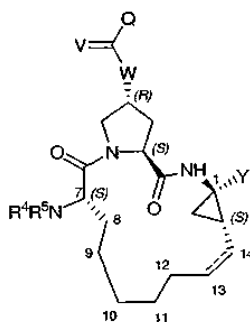
43. Соединение по п.37, где R⁹ является замещенным С₁₋₆-алкилом, трифторметилем, галогеном, циано, нитро, гидроксильной, С₁₋₆-алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксильной-алкилом, С₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или С₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

44. Соединение по п.37, где R²¹ является замещенным галогеном, циано, гидроксильной, С₁₋₆-алкокси, С₁₋₆-алкилом, фенилом, С₃₋₇-циклоалкилом, С₄₋₁₀-циклоалкилалкилом, С₂₋₆-алкенилом, гидроксильной-С₁₋₆-алкилом, С₁₋₆-алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или С₁₋₆-алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

45. Соединение по п.37, где R²² является замещенным галогеном, циано, нитро, гидроксильной, С₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом.

46. Соединение по п.37, где в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH₂.

47. Соединение по п.37, имеющее структурную формулу (VIIa)



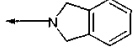
(VIIa)

где пунктирная линия между положениями 13 и 14 обозначает возможную цис-двойную связь.

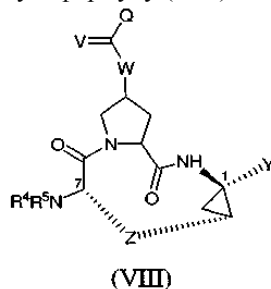
48. Соединение по п.47, где Y представляет собой амид формулы -C(O)NHR⁹, где R⁹ выбирают из группы, состоящей из CH₂-С₃₋₆-циклоалкила, СН(СН₃)С₆₋₁₀-циклоалкила, СН₂С₆₋₁₀-арила, СН(СН₃)С₆₋₁₀-арила, СН₂-гетероарила и СН(СН₃)гетероарила, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, трифторметилем, галогеном, циано или С₁₋₃-алкокси; и при этом гетероарильная группа СН₂-гетероарила и СН(СН₃)гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, при этом кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

49. Соединение по п.47, где Y представляет собой ацилсульфоксид формулы -C(O)NHS(O)R⁹, где R⁹ представляет собой С₁₋₆-алкил, С₃₋₇-циклоалкил или С₄₋₁₀-циклоалкилалкил, С₅₋₁₀-арилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до двух раз алкилом, галогеном, циано, нитро, гидроксильной или С₁₋₆-алкокси, или R⁹ представляет собой С₆- или С₁₀-арил, который является возможно замещенным

до двух раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 3 атомами фтора.

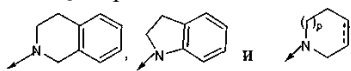
50. Соединение по п.47, где Q представляет собой основное кольцо, выбранное из , возможно замещенного до двух раз NR^6R^7 , галогеном, циано, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

51. Соединение, имеющее структурную формулу (VIII)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Q представляет собой незамещенное или замещенное основное кольцо, выбранное из



, где p равно 0 или 1, или

Q представляет собой R^1-R^2 , где R^1 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиюфена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиюфена, бензофурана, индола или бензимидазола; и R^2 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из H, фенила, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиюфена, тиазола, оксазола, имидазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, нафтила, хинолина, изохинолина, хиноксалина, бензотиазола, бензотиюфена, бензофурана, индола или бензимидазола;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного бензила;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ или $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил;

R^8 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, C_{1-6} -алкила, тетрагидрофуранового кольца или тетрагидропиранового кольца;

Y представляет собой сульфонимид формулы $-C(O)NHS(O)_2R^9$, где R^9 представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила или C_{4-10} -циклоалкилалкила, C_6 - или C_{10} -арила, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, гетероароматического кольца;

при этом гетероароматическое кольцо радикала R^9 представляет собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо; или

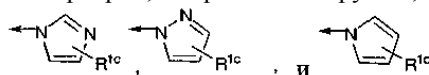
Y представляет собой карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль;

где R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или C_6 - или C_{10} -арила; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкил циклический амин или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси,

NO_2 , $\text{N}(\text{R}^{1d})_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{1d}$ или $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

R^{1c} представляет собой $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил;

пунктирная линия возможно представляет двойную связь;

R^{21} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила, фенила, C_6 - или C_{10} -арила, пиридила, пиримидила, пиазинила, тиенила, фуридила, тиазолила, оксазолила, фенокси или тиофенокси; и

R^{22} представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{4-10} -циклоалкилалкила или фенила.

52. Соединение по п.51, где основное кольцо является замещенным H, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{4-10} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкилом, замещенным C_{1-6} -алкокси, C_6 - или C_{10} -арилем, пиридилем, пиримидилом, тиенилом, фурилом, тиазолилом, оксазолилом, фенокси, тиофенокси, сульфонидами, мочевиной, тиомочевиной, амидо, кето, карбоксилем, карбамилем, сульфидом, сульфоксидом, сульфидом, амином, алкоксиамином, алкоксигетероциклом, C_{1-6} -алкиламином, C_{1-6} -алкилкарбоксамидом, карбонилем, спироциклическим циклопропилем, спироциклическим циклобутилом, спироциклическим цикlopentилом или спироциклическим циклогексилем; причем гетероциклическая часть алкоксигетероцикла представляет собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы.

53. Соединение по п.51, где R^1 или R^2 является замещенным следующими заместителями: NR^6R^7 , галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

54. Соединение по п.51, где фенильная или бензильная группы являются замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

55. Соединение по п.51, где R^8 является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

56. Соединение по п.51, где R^8 представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C_3 или C_4 тетрагидрофуранового кольца, или R^8 представляет собой тетрагидропирановое кольцо, присоединенное через положение C_4 тетрагидропиранового кольца.

57. Соединение по п.51, где R^9 является замещенным C_{1-6} -алкилом, трифторметилом, галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, карбоновой кислотой, эфиром карбоновой кислоты, карбоксамидом, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид-алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

58. Соединение по п.51, где R^{21} является замещенным галогеном, циано, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, фенилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

59. Соединение по п.51, где R^{22} является замещенным галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или фенилом.

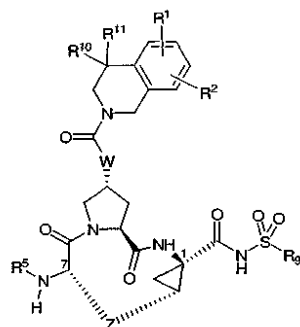
60. Соединение по п.51, где в случае, когда V равно O или S, W выбирают из O, NH или CH_2 .

61. Соединение по п.51, где в случае, когда V представляет NH, W выбирают из NH или CH_2 .

62. Соединение по п.51, где R^{1a} или R^{1b} является замещенным галогеном, циано, нитро, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо, фенилом, гидрокси, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, замещенным до 5 атомами фтора.

63. Соединение по п.51, где $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, замещенный галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом.

64. Соединение, имеющее общую формулу (VIIIa)



(VIIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^5 представляет собой H, $C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{5-6} -циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

R^9 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкокси;

R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-3} -алкил или

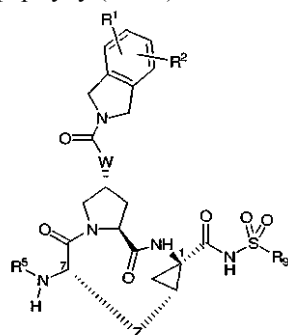
R^{10} и R^{11} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

W выбирают из O или NH;

Z является C_{5-7} -насыщенной или ненасыщенной цепью, содержащей один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

65. Соединение, имеющее общую формулу (VIIIb)



(VIIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

R^5 представляет собой H, $C(O)OR^8$ или $C(O)NHR^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{5-6} -циклоалкил или 3-тетрагидрофурил;

R^9 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или фенил, который возможно является замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксид, C_{1-3} -алкилом, C_{1-3} -алкокси;

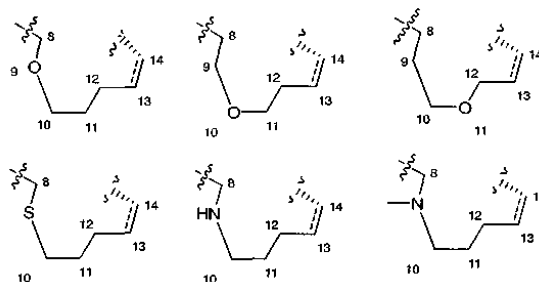
W выбирают из O или NH;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или замещенный или незамещенный фенил.

66. Соединение по п.65, где

Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

67. Соединение по п.65, где

R^1 представляет собой F;

R^2 представляет собой H;

W представляет собой O;

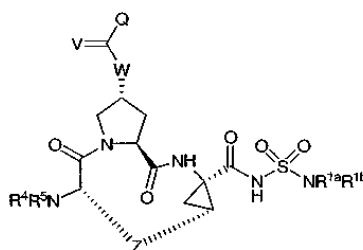
R^5 представляет собой $C(O)OR^8$;

R^6 представляет собой циклопропил;

R^8 представляет собой трет-бутил и

R^9 представляет собой циклопропил.

68. Соединение, имеющее формулу (VIIIc)



(VIIIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

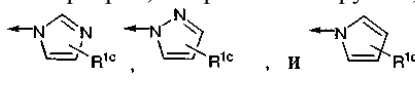
R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз заместителями, выбранными из галогена, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют собой H и C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксид, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксид- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H или возможно замещенный гетероцикл, который является 5-, 6- или 7-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической молекулой, содержащей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно имеет от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех галогенов, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, или

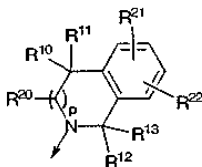
R^{1c} представляет собой $NH(CO)OR^{1e}$, где R^{1e} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

V выбирают из O, S или NH;

когда V представляет O или S, W выбирают из O, NR^{15} или CHR^{15} ;

когда V представляет NH, W выбирают из NR^{15} или CHR^{15} , где R^{15} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора;

Q представляет собой бициклический амин со структурой



где R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, нитро, гидроксиль, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{1-6} -алкокси, гидроксиль- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, замещенный до 5 атомами фтора, C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, фуранил, тиазолил, оксазолил, фенокси, тиофенокси, $SO_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m=0, 1$ или 2), $NHS(O)_2R^8$;

указанный тиенил, пиримидинил, фуранил, тиазолил и оксазолил в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

указанный C_6 - или C_{10} -арил, пиридинил, фенокси и тиофенокси в определении R^{21} и R^{22} являются возможно замещенными до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

где R^{10} и R^{11} , каждый независимо, представляют собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 - или C_{10} -арил, гидроксиль- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$ или $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{10} и R^{11} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{1-6} -алкилом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^{10} и R^{11} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{10} и R^{11} объединяются в O; где

$p=0$ или 1 ;

где R^{12} и R^{13} , каждый независимо, представляют собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 - или C_{10} -арил, гидроксиль- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{12} и R^{13} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или R^{12} и R^{13} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

где R^{20} представляет собой H, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, C_6 - или C_{10} -арил, гидроксиль- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, возможно замещенный до 5 атомами фтора, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, где R^{14} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{1-6} -алкокси или фенилом, или R^{14} представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

указанный C_6 - или C_{10} -арил в определении R^{12} и R^{13} является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксиль, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксиль- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

где $n=0-4$;

где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксигруппой- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^6 и R^7 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

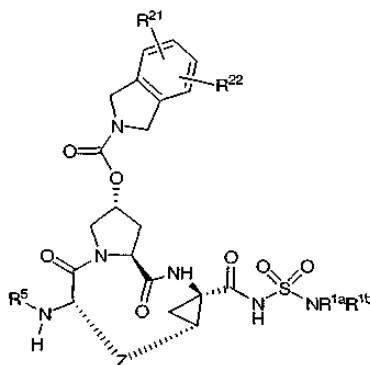
R^4 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксигруппой- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^5 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $-C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ или $S(O)_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C_{1-6} -алкокси или фенилом; или

R^8 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксигруппой- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

69. Соединение, имеющее формулу (VIIIId)

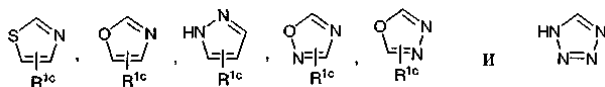


(VIIIId)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

(a) R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, представляют H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо, или фенилом; или

R^{1a} и R^{1b} каждый представляет собой независимо H или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



где R^{1c} представляет собой H, галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкокси, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ или $NH(CO)NHR^{1d}$, где каждый R^{1d} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или

$NR^{1a}R^{1b}$ представляет собой 3-6-членный алкилциклический амин, который возможно содержит от одного до трех гетероатомов, включенных в кольцо, и который является возможно замещенным от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, C_{1-6} -алкокси, амидо или фенилом;

(b) R^{21} и R^{22} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, циано, гидроксигруппу, C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси;

(c) R^5 представляет собой H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ или $C(O)OR^8$;

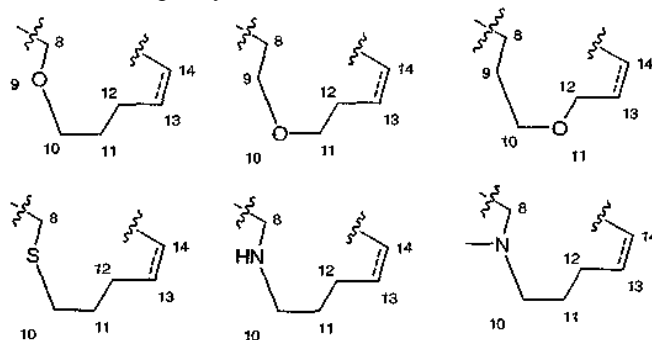
(d) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил;

(e) R^8 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или 3-тетрагидрофурил и

(f) Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 .

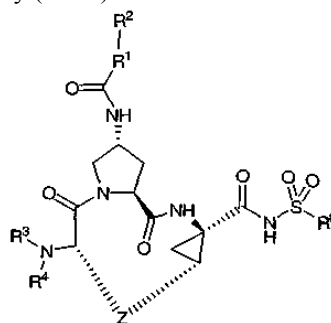
70. Соединение по п.69, где

Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

71. Соединение, имеющее формулу (VIIIe)



(VIIIe)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, фенил, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, пиррол, фуран, тиафен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиафен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогенов, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидрокси- C_{1-6} -алкилов или C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R^2 представляет собой H, фенил, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, пиррол, фуран, тиафен, тиазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, изотиазол, нафтил, хинолин, изохинолин, хиноксалин, бензотиазол, бензотиафен, бензофуран, индол или бензимидазол, каждый из которых возможно замещен до трех заместителей NR^5R^6 , галогенов, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилов, C_{4-10} -циклоалкилалкилов, C_{2-6} -алкенилов, гидрокси- C_{1-6} -алкилов, C_{1-6} -алкилов, возможно замещенных до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенных до 5 атомами фтора;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

Z представляет собой C_{5-7} -насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR^6 ;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $S(O)_2R^7$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, C_{1-6} -алкокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомов фтора, C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^7 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{1-6} -алкокси или фенилом; или

R^7 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидрокси, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидрокси- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; и

R^8 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидроксидом, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкоксидом.

72. Соединение по п.71, где

R^1 представляет собой фенил, бензотиазол, бензотиофен, бензофуран или бензоимидазол, каждый возможно замещен 1-2 NR^5R^6 , галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^2 представляет собой H, фенил, пиридин, пиримидин, тиазол, оксазол, изоксазол или пиразол, каждый возможно замещен 1-2 NR^5R^6 , галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{1-6} -алкоксидом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$ или $S(O)_2R^7$;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^7 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{1-6} -алкоксидом или фенилом; или

R^7 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора.

73. Соединение по п.71, где

R^1 представляет собой фенил, бензотиазол или бензотиофен, каждый возможно замещен 1-2 галогеном, гидроксидом, C_{1-2} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^2 представляет H или фенил, возможно замещенный 1-2 галогеном, гидроксидом или C_{1-3} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$ или $C(O)OR^7$;

R^5 представляет собой H и

R^6 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{4-10} -циклоалкилалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до двух раз галогеном, циано, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора;

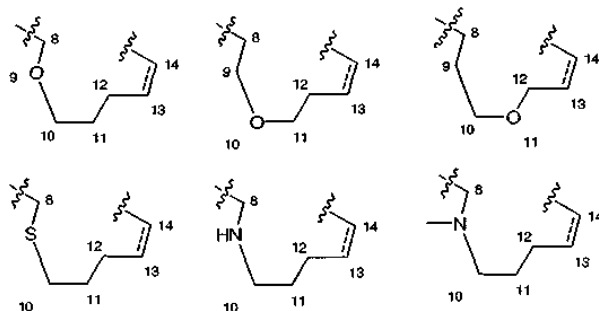
R^7 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил, все из которых являются возможно замещенными от одного до трех раз галогеном или фенилом; или

R^7 представляет собой C_6 - или C_{10} -арил, который возможно замещен одним галогеном, циано, нитро, гидроксидом, C_{3-7} -циклоалкилом, C_{4-10} -циклоалкилалкилом, C_{2-6} -алкенилом, гидроксидом- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, или C_{1-6} -алкоксидом, возможно замещенным до 5 атомами фтора; и

R^8 представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил или фенил, который является возможно замещенным до двух раз галогеном, циано, гидроксидом, C_{1-3} -алкилом или C_{1-3} -алкоксидом.

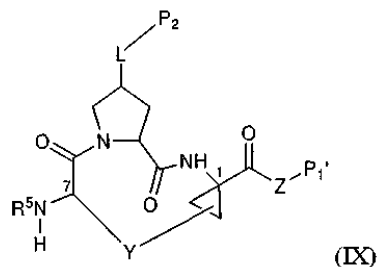
74. Соединение по п.71, где

Z представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

75. Соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

a) Z представляет собой группу, способную образовывать водородную связь с имидазольным фрагментом His57 NS3 протеазы и образовывать водородную связь с атомом азота Gly137 NS3 протеазы;

b) P₁' представляет собой группу, способную участвовать в неполярном взаимодействии по крайней мере с одним фрагментом S1' кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Ser42 и Phe43;

c) L представляет собой линкерную группу, содержащую от 1 до 5 атомов, выбранных из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота, водорода и серы;

d) P₂ выбирают из группы, состоящей из незамещенного C₆₋₁₀-арила, замещенного C₆₋₁₀-арила, незамещенного гетероарила, замещенного гетероарила, незамещенного гетероциклила и замещенного гетероциклила; положение P₂ определяется L с целью создания неполярного взаимодействия по крайней мере с одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81;

где гетероарильная часть незамещенного гетероарила и замещенного гетероарила, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем кольцевая система включает по меньшей мере одно ароматическое кольцо; и

где гетероциклическая часть незамещенного гетероцикла и замещенного гетероцикла, каждая независимо, представляют собой 4-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы;

e) R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, C(O)NR⁶R⁷ и C(O)OR⁸;

f) R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-алкилциклоалкил или фенил, указанный фенил возможно замещен до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-алкилциклоалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппой-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁶ и R⁷ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют индолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

g) R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-алкилциклоалкил, все из которых возможно замещены от одного до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C₁₋₆-алкокси или фенилом; или

R⁸ представляет собой C₆- или C₁₀-арил, который является возможно замещенным до трех раз галогеном, циано, нитро, гидроксигруппой, C₃₋₇-циклоалкилом, C₄₋₁₀-алкилциклоалкилом, C₂₋₆-алкенилом, гидроксигруппой-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилом, возможно замещенным до 5 атомами фтора, C₁₋₆-алкокси, возможно замещенным до 5 атомами фтора; или

R⁸ представляет собой C₁₋₆-алкил, возможно замещенный до 5 групп с фтором; или

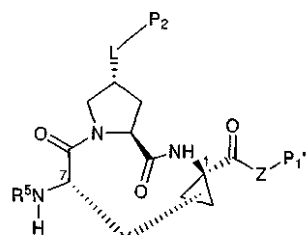
R⁸ представляет собой тетрагидрофурановое кольцо, присоединенное через положения C₃ или C₄ тетрагидрофуранового кольца; или

R⁸ представляет собой тетрапирановое кольцо, присоединенное через положение C₄ тетрапиранового кольца;

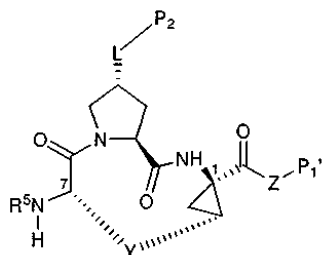
(h) Y представляет собой C₅₋₇-насыщенную или ненасыщенную цепь, содержащую один или два гетероатома, выбранных из O, S или NR⁹;

(i) R⁹ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-алкилциклоалкил или замещенный или незамещенный фенил.

76. Соединение по п. 75, имеющее формулу



77. Соединение по п.75, имеющее формулу



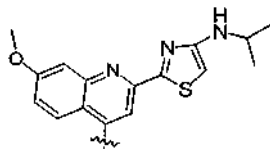
78. Соединение по любому из пп.75-77, где L состоит из 2-5 атомов.

79. Соединение по любому из пп.75-77, где L содержит группу $-W-C(=V)-$, где V и W, каждый индивидуально, выбирают из O, S или NH.

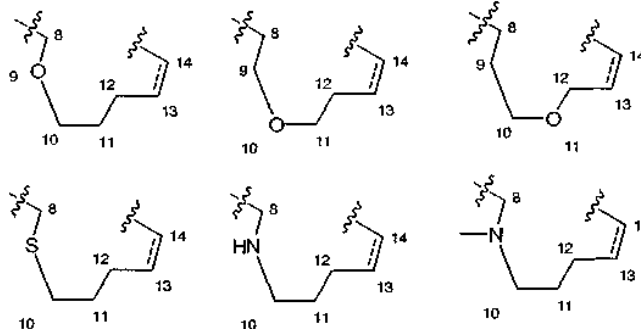
80. Соединение по любому из пп.75-77, где L выбирают из группы, состоящей из сложного эфира, амида, карбамата, тиоэфира и тиамида.

81. Соединение по любому из пп.75-77, где положение P₂ определяется L с целью создания водородных связей по крайней мере с одним фрагментом S2 кармана NS3 протеазы, выбранным из группы, состоящей из His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 и Asp81.

82. Соединение по любому из пп.75-77, где P₂ представляет собой



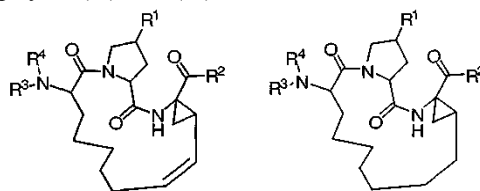
83. Соединение по любому из пп.75-82, где Y представляет собой цепь, выбранную из



и пунктирная линия обозначает возможную двойную связь.

84. Соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из соединений, представленных в табл. 1-8, как указано в описании, и соединений с номерами 100, 701-706, 801, 922, 927, 2001-2011, 2101-2154, 2201-2252, 2301-2322, 2401-2404, 2501-2502 и 2601-2604.

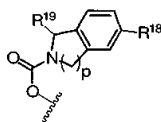
85. Соединение общей формулы (Ia) или (Ib)




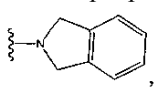
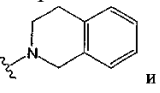
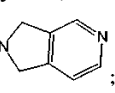
(Ia)

(Ib)

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где

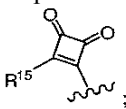


R^1 представляет собой H, , где p равен 1, или $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пир-

ролила, оксазолила, ,  и ;

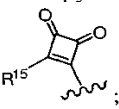
R^2 представляет собой NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, возможно замещенного 2-

тиазола и ;

R^4 представляет собой водород и циклопропилметил;

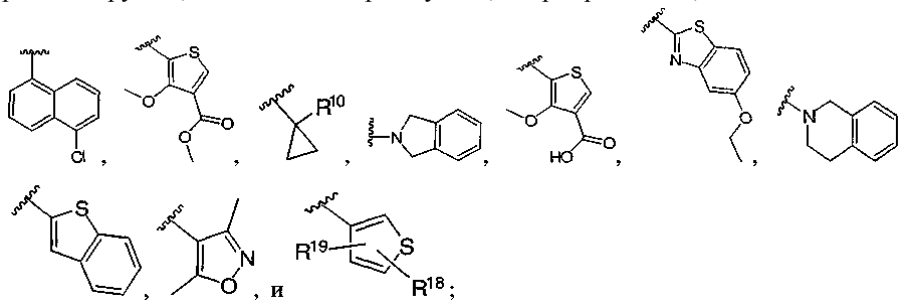
R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3-C_7 -алкила, циклопропилкарбони-

ла, SO_2R^8 , CN и ;

R^6 выбирают из группы, состоящей из R^9 , возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобу-тила, возможно замещенного фуранила, фторированного C_{1-6} -алкила и гидроксированного C_{1-6} -алкила;

R^7 представляет собой циклопентил или C_1-C_6 -алкил;

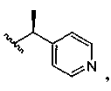
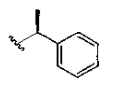
R^8 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, хлорпиридинила,



R^9 выбирают из группы, состоящей из трет-бутила, трифторметила, трифторэтила и метилтрифтор-метила;

R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -фторированный алкил,

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1-C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, , , хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} , $CH_2R^{16}R^{17}$, $CHR^{16}R^{17}$ и фторированного C_{1-6} -алкила, или

R^{11} и R^{12} вместе образуют 4- или 5-членное кольцо, возможно замещенное 2 атомами фтора;

R^{13} представляет собой пиридинил или R^{14} ;

R^{14} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, хлорфенила, нафтила и анизолила;

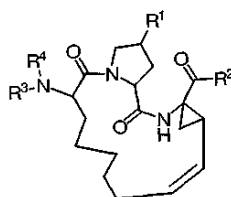
R^{15} представляет собой $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил;

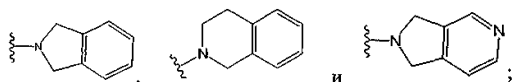
R^{18} и R^{19} , каждый независимо, представляют собой H, галоген, метил или CF_3 .

86. Соединение формулы (Ia)



(Ia)

где R^1 представляет собой H или $OC(=O)-R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой возможно замещенный гетероа-рил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пирролила, оксазолила,



R^2 представляет собой NHR^5 ;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, CH_2R^6 и CO_2R^7 ;

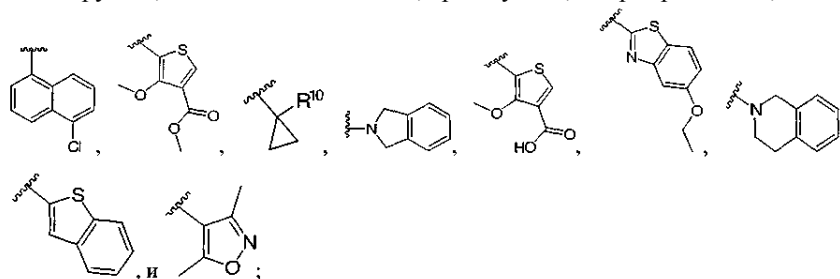
R^4 представляет собой водород;

R^5 выбирают из группы, состоящей из фенила, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 -алкила и SO_2R^8 ;

R^6 выбирают из группы, состоящей из возможно замещенного фенила, циклопропила, циклобутила или возможно замещенного фуридила;

R^7 представляет собой цикlopентил или C_1 - C_6 -алкил;

R^8 выбирают из группы, состоящей из $NR^{11}R^{12}$, трет-бутила, хлорпиридинила,



R^{10} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, метилметоксила и бензила;

R^{11} представляет собой H или метил;

R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, 3-пропенила, фенила, хлорфенила, дихлорфенила, бензила, пиридинила, CH_2R^{13} и $CHR^{16}R^{17}$;

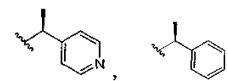
R^{13} представляет собой пиридинил;

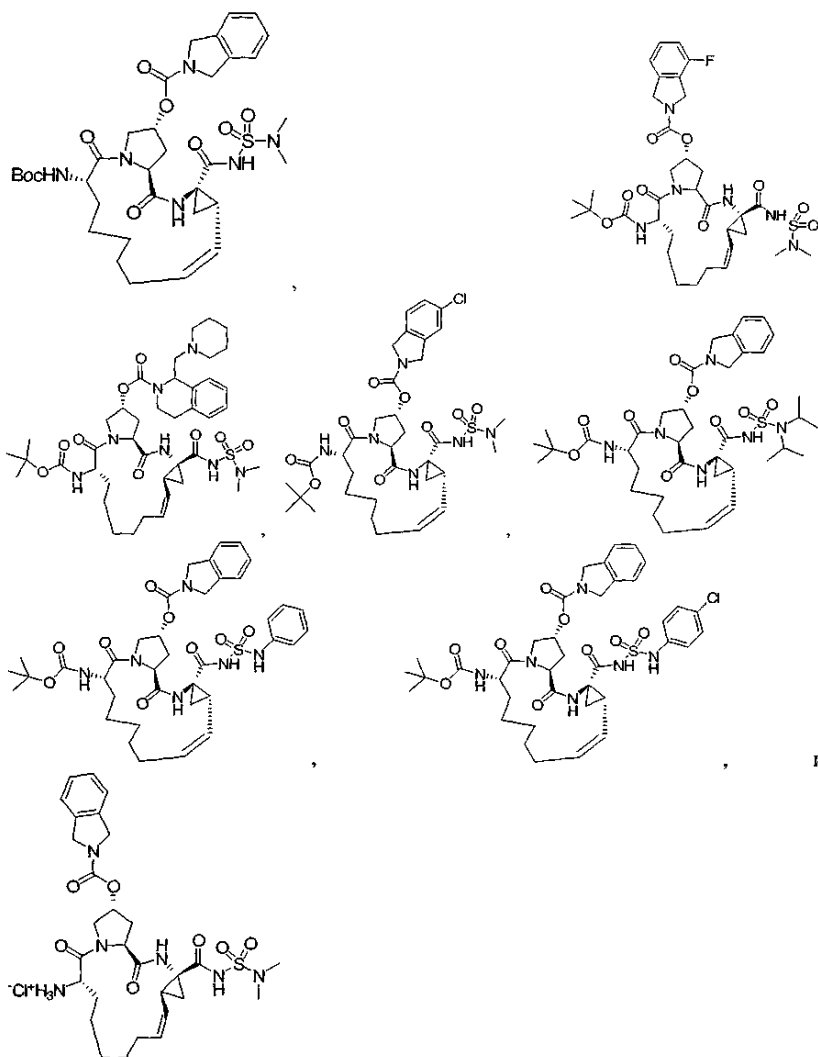
R^{15} представляет собой H или метил;

R^{16} представляет собой пиридинил;

R^{17} представляет собой H или метил; и

при условии, что соединения общей формулы (Ia) не являются выбранными из группы, состоящей из





87. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое представляет собой соль.
88. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый наполнитель и соединение по любому из предыдущих пунктов.
89. Способ ингибирования NS3/NS4 протеазной активности, включающий контактирование NS3/NS4 протеазы с соединением по любому из пп.1-87 или составом по п.88.
90. Способ по п.89, отличающийся тем, что контактирование проводится *in vivo*.
91. Способ по п.89, дополнительно включающий выявление субъекта, страдающего от гепатита С, и введение соединения или состава субъекту в количестве, эффективном для лечения инфекции.
92. Способ по п.89, отличающийся тем, что контактирование осуществляется *ex vivo*.
93. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту некоторого количества состава, содержащего соединение по любому из пп.1-87, которое является эффективным для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из вируса гепатита С, фиброза печени и сниженной функции печени.
94. Способ по п.93, отличающийся тем, что достигается продолжительный вирусный ответ.
95. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества нуклеозидного аналога.
96. Способ по п.95, отличающийся тем, что нуклеозидный аналог выбирают из рибавирина, левовирина, вирамидина, какого-либо L-нуклеозида и изаторибина.
97. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту пирфенидона или аналога пирфенидона, вводимого перорально ежедневно в количестве от примерно 400 до примерно 3600 мг.
98. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества ингибитора NS5B РНК-зависимой РНК-полимеразы.
99. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ включает введение пациенту эффективного количества антагониста фактора некроза опухоли, выбранного из группы, состоящей из этанерсепта, инфликсимаба и адалимумаба.
100. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту

эффективного количества тимозина- α .

101. Способ по п.100, отличающийся тем, что тимозин- α вводят подкожно два раза в неделю в количестве от примерно 1.0 до примерно 1.6 мг.

102. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-гамма (ИФН- γ).

103. Способ по п.102, отличающийся тем, что ИФН- γ вводят подкожно в количестве от примерно 10 до примерно 300 мкг.

104. Способ по п.93, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение пациенту эффективного количества интерферона-альфа (ИФН- α).

105. Способ по п.104, отличающийся тем, что ИФН- α представляет собой моноПЭГилированный (30 кДа, линейный) консенсусный ИФН- α , вводимый с интервалом от каждые 8 дней до каждые 14 дней.

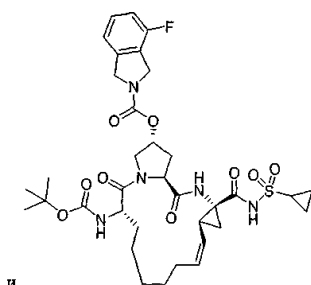
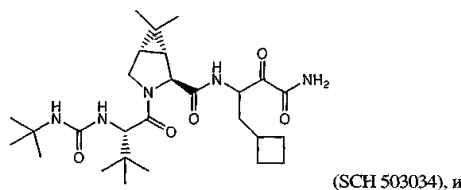
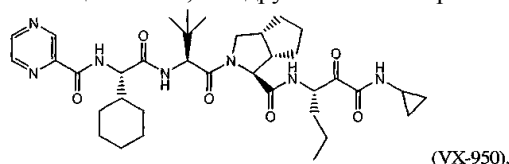
106. Способ по п.104, отличающийся тем, что ИФН- α представляет собой моноПЭГилированный (30 кДа, линейный) консенсусный ИФН- α , вводимый один раз каждые 7 дней.

107. Способ по п.104, отличающийся тем, что ИФН- α представляет собой консенсусный ИФН- α INFERGEN.

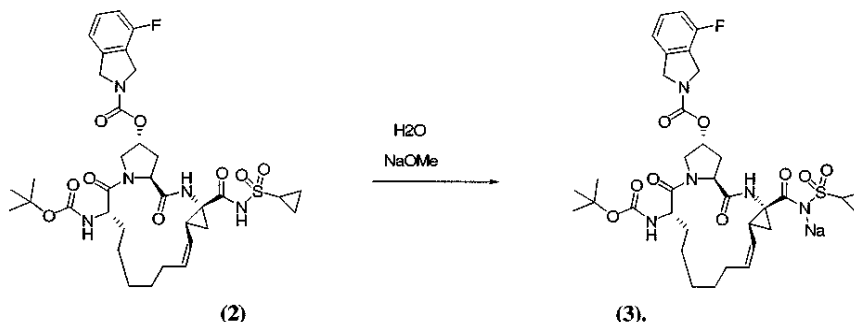
108. Способ по п.93, дополнительно включающий введение эффективного количества агента, выбранного из 3'-азидотимидина, 2',3'-дидеоксиинозина, 2',3'-дидеоксицитидина, 2,3-дидегидро-2',3'-дидеокситимидина, комбивира, абакавира, адефовира, дипоксила, цидофовира, ритонавира и ингибитора инозинмонофосфат-дегидрогеназы.

109. Способ по п.93, дополнительно включающий введение интерферона, другого ингибитора NS3 протеазы, ингибитора полимеразы NS5b или ингибитора NS3 хеликазы.

110. Способ по п.109, отличающийся тем, что другой ингибитор NS3 протеазы выбирают из



111. Способ получения соединения формулы (3), включающий смешивание соединения (2) с метанолятом натрия и водой



112. Способ по п.111, отличающийся тем, что используют примерно 12 экв. воды.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2