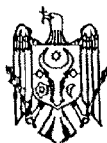




MD 4403 C1 2016.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4403** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

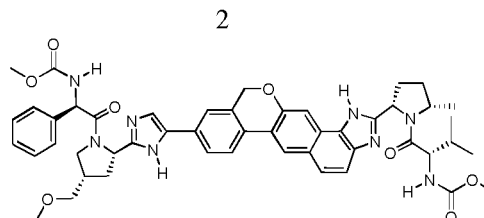
(21) Nr. depozit: a 2013 0029 (22) Data depozit: 2012.11.16 (31) Nr.: 61/560654 (32) Data: 2011.11.16 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2013.09.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016 (85) 2013.05.16 (86) PCT/US2012/065681, 2012.11.16 (87) WO 2013/075029 A1, 2013.05.23
(71) Solicitant: GILEAD PHARMASSET LLC., US (72) Inventatori: BACON Elizabeth M., US; COTTELL Jeromy J., US; KATANA Ashley Anne, US; KATO Darryl, US; KRYGOWSKI Evan S., US; LINK John O., US; TAYLOR James, US; TRAN Chinh Viet, US; TREJO MARTIN Teresa Alejandra, US; YANG Zheng-Yu, US; ZIPFEL Sheila, US (73) Titular: GILEAD PHARMASSET LLC., US (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) Compuși antivirali în bază de dihidroxiizocromen-naftoimidazoli condensați

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși antivirali, compoziții și utilizarea lor la tratamentul hepatitei C.

Compușii antivirali sunt definiți prin formula de mai jos și sărurile respective acceptabile farmaceutic



Compozițiile pot include un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al polimerazei VHC NS5B.

Revendicări: 10

MD 4403 C1 2016.09.30

(54) Antiviral compounds based on condensed dihydroxyisochromene-naphthoimidazoles

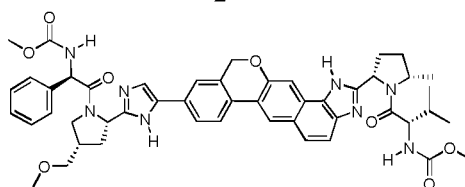
(57) Abstract:

1

The invention relates to antiviral compounds, compositions and their use for treating hepatitis C.

Antiviral compounds are defined by the following formula and corresponding pharmaceutically acceptable salts

2



The compositions may include a nucleoside or nucleotide HCV NS5B polymerase inhibitor.

Claims: 10

(54) Противовирусные соединения на основе конденсированных дигидроксиизохромен-нафтоимидазолов

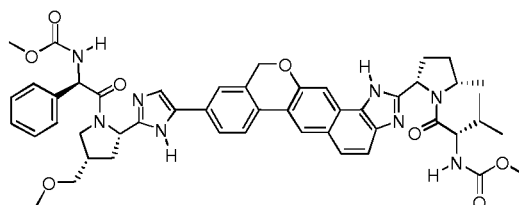
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к противовирусным соединениям, к композициям и их применению для лечения гепатита С.

Противовирусные соединения определены нижеприведенной формулой и соответствующими фармацевтически приемлемыми солями

2



Композиции могут включать нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор VHC NS5B полимеразы.

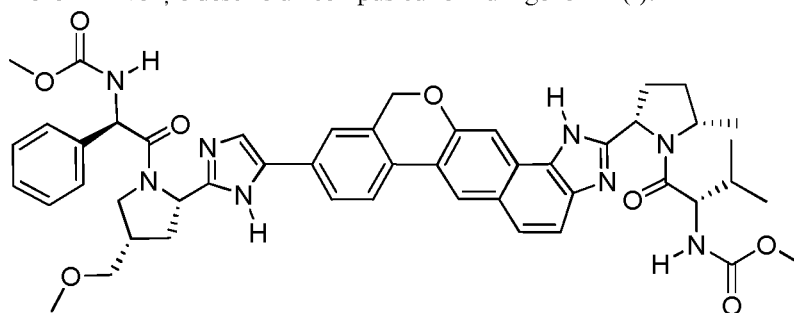
П. формулы: 10

Descriere:

Hepatita C este recunoscută ca o boală virală cronică a ficatului, care se caracterizează prin boli hepatice. Deși medicamentele care vizează ficatul sunt utilizate pe scară largă și si-au demonstrat eficacitatea, toxicitatea și alte efecte secundare au limitat utilitatea acestora. Inhibitorii virusului hepatitei C (VHC) sunt utili pentru a limita stabilirea și evoluția infecției cu VHC, precum și în testele de diagnostic pentru VHC.

Există necesitatea pentru noi agenți terapeutici ai VHC. În particular, există necesitatea pentru agenți terapeutici ai VHC care au activitate largă împotriva genotipurilor VHC (de exemplu genotipuri 1a, 1b, 2a, 3a, 4a). Există, de asemenea, necesitatea pentru medicamente care sunt mai puțin sensibile la rezistența virală. Mutații de rezistență la inhibitori au fost descrise pentru VHC NS5A pentru genotipurile 1a și 1b în [1].

Prezenta invenție descrie un compus cu formula generală (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un promedicament ale acestora.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic cum e descris mai jos și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Intr-un exemplu de realizare, cum e descris mai jos compoziția mai conține un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei.

Prezenta invenție prevede un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, cum e descris mai jos, pentru utilizare în tratamentul hepatitei C.

Intr-un exemplu de realizare este prevăzută compoziția sau sarea acceptabilă farmaceutic pentru utilizare cum e descris mai jos în combinație cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei

Intr-un exemplu de realizare, compoziția cuprinde un agent terapeutic suplimentar pentru tratarea VHC. Intr-un exemplu de realizare agentul terapeutic este selectat din ribavirină, un inhibitor al proteazei NS3, un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei, un inhibitor al alfa-glucozidazei 1, un hepatoprotectant, inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC NS5B sau combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare compusul suplimentar mai conține inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei. Intr-un exemplu de realizare, inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este selectat dintre ribavirină, viramidină, levovirină, o L-nucleozidă sau izatoribină.

Intr-un exemplu de realizare este prevăzută compoziția farmaceutică care cuprinde un compus așa cum este descris în acest document și cel puțin un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Intr-un exemplu de realizare, compoziția mai cuprinde un interferon, un interferon pegilat, o ribavirină sau combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare, compusul este un compus exemplificat în Exemplul PY. Intr-un exemplu de realizare inhibitorul nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei este sofosbuvir.

Intr-un exemplu de realizare prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care conține suplimentar un interferon sau un interferon pegilat.

Intr-un exemplu de realizare prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care conține suplimentar un analog nucleozidic.

Intr-un exemplu de realizare prezenta invenție prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică în care analogul nucleozidic este ales dintre ribavirină, viramidină,

levovirină, o L-nucleozidă și izatoribină, iar interferonul este α -interferon sau α -interferon pegilat.

Intr-un exemplu de realizare prezenta invenție prevede, de asemenea, un compus al invenției pentru utilizare în terapia medicală (de exemplu, pentru utilizare la inhibarea activității VHC sau tratamentul unei maladii asociate cu activitatea VHC).

Prezenta invenție prevede, de asemenea, procesele sintetice și produsele intermediare noi, conform invenției, care sunt utile pentru prepararea compuşilor invenției. Unii dintre compuşii invenției sunt utili pentru prepararea altor compuşii ai invenției.

Intr-un alt aspect invenția se referă la un compus al invenției, sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al hepatitei C sau unei tulburări asociate de hepatita C.

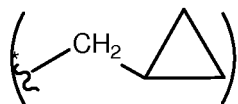
Compuşii cu formula generală (I) s-au dovedit a poseda activitate utilă împotriva genotipurilor VHC 1. Suplimentar anumiți compuşii cu formula (I) au potență semnificativă față de tulpinile rezistente în GT1.

În consecință, anumiți compuşii cu formula (I) posedă proprietăți farmacologice benefice care îi fac utili pentru satisfacerea necesității curente pentru agenți VHC cu astfel de proprietăți benefice.

Intr-un exemplu de realizare invenția prevede un compus având proprietăți inhibitoare sau farmacocinetice îmbunătățite, inclusiv activitate sporită împotriva dezvoltării rezistenței virale, biodisponibilitate orală îmbunătățită, potență mai mare (de exemplu, în inhibarea activității VHC) sau o perioadă de înjumătățire extinsă *in vivo*. Anumiți compuşii ai invenției ar putea avea mai puține efecte secundare, scheme de dozaj mai puțin complicate, sau ar putea fi activi pe cale orală.

Referința va fi acum făcută în detaliu la anumite realizări ale invenției, exemple ale căreia sunt ilustrate în structurile și formulele însoțitoare. Pe măsură ce invenția va fi descrisă în legătură cu exemplele de realizare enumerate, se va înțelege că ele nu intenționează să limiteze descrierea numai la aceste exemple de realizare. Dimpotrivă, invenția este destinată să acopere toate alternativele, modificările și echivalentele, care pot fi incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții așa cum sunt definite de exemplele de realizare.

„Alchil” reprezintă o hidrocarbură C_1 - C_{18} care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali. Exemple sunt metil (Me, $-CH_3$), etil (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propil (n-Pr, n-propil, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propil (i-Pr, i-propil, $-CH(CH_3)_2$), 1-butil (n-Bu, n-butil, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, $-CH_2(CH_3)_2$), 2-butil (s-Bu, s-butil, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butil, $-C(CH_3)_3$), 1-pentil (n-pentil, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentil ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentil ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butil ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butil ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexil ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexil ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentil ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentil ($-CH(CH_3)CH_2(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentil ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentil ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butil ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butil ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), și



ciclopropilmetil.

„Alchenil” reprezintă o hidrocarbură C_2 - C_{18} care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali cu cel puțin un centru de nesaturare, adică o legătură carbon-carbon, sp^2 dublă. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, etilenă sau vinil ($-CH=CH_2$),

alil ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenil ($-C_5H_7$), și 5-hexenil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

„Alchinil” reprezintă o hidrocarbură C_2 - C_{18} care conține atomi de carbon terțiari sau ciclici, secundari, normali cu cel puțin un centru de nesaturare, adică o legătură carbon-carbon, sp triplă. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, grupele acetilen ($-C\equiv CH$) și propargil ($-CH_2C\equiv CH$).

„Alchilena” se referă la o catenă saturată, lineară sau ramificată sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 1-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ai unui alcan parental. Radicalii alchilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, metilen ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) etc.

„Alchenilena” se referă la o catenă nesaturată, ramificată sau liniară sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 2-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ale unei alchene parentale. Radicalii alchenilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, 1,2-etilenă ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

„Alchinilena” se referă la o catenă nesaturată, ramificată sau liniară sau un radical hidrocarbonic ciclic cu 2-18 atomi de carbon, și având două centre radicale monovalente obținute prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen de la aceleași sau doi atomi de carbon diferiți ale unei alchine parentale. Radicalii alchinilenici tipici includ, dar nu sunt limitați la, acetilenă ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargil ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), și 4-pentinil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Termenul „alcoxi” sau „alchiloxi”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-un atom de oxigen.

Termenul „alcoxycarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă alcoxi atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

Termenul „cicloalchil”, așa cum este utilizat aici, se referă la un sistem inelar hidrocarbonic saturat monociclic având de la trei la șapte atomi de carbon și zero heteroatomi. Exemplele reprezentative de grupe cicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclopentil și ciclohexil. Grupele cicloalchil ale prezentei invenții sunt opțional substituite cu unul, doi, trei, patru sau cinci substituenți selectați independent dintre alcoxi, alchil, aril, ciano, halo, haloalcoxi, haloalchil, heterociclic, hidroxi, hidroxi alchil, nitro și $-\text{NR}^x\text{R}^y$, în care arilul și heterociclicul sunt în continuare opțional substituiți cu unul, doi sau trei substituenți selectați independent dintre alcoxi, alchil, ciano, halo, haloalcoxi, haloalchil, hidroxi și nitro.

Termenul „cicloalchilcarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

Termenul „cicloalchiloxi”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchil atașată la fragmentul molecular inițial printr-un atom de oxigen.

Termenul „cicloalchiloxycarbonil”, așa cum este utilizat aici, se referă la o grupă cicloalchiloxi atașată la fragmentul molecular inițial printr-o grupă carbonil.

Prin „aril” se înțelege un radical hidrocarbonic aromatic monovalent cu 6-20 atomi de carbon obținuți prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la un singur atom de carbon al unui sistem inelar aromatic parental. Grupele aril tipice includ, dar nu sunt limitate la, radicalii derivați din benzen, benzen substituit, naftalină, antracen, bifenil și alții asemenea.

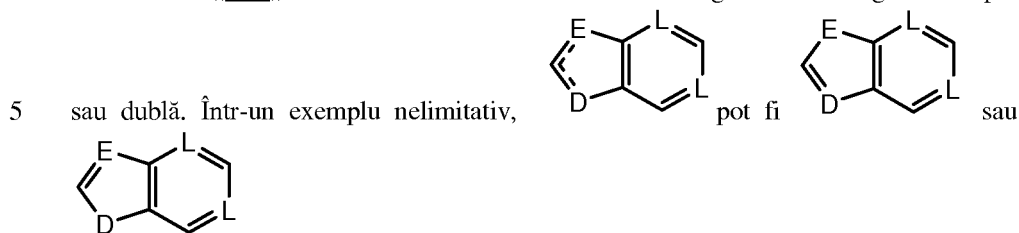
„Arilalchil” se referă la un radical alchil aciclic, în care unul dintre atomii de hidrogen legați la un atom de carbon, de obicei, un atom de carbon terminal sau sp^3 , este înlocuit cu un radical arilic. Grupele arilalchil tipice includ, dar nu sunt limitate la, benzil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobenzil, 2-naftofeniletan-1-il și alele asemenea. Grupa arilalchil cuprinde de la 6 la 20 atomi de carbon, de exemplu, fragmentul alchilic, incluzând grupele alcanil, alchenil sau alchinil, al grupei arilalchil conține de la 1 la 6 atomi de carbon și fragmentul arilic conține de la 5 la 14 atomi de carbon.

„Alchil substituit”, „aril substituit” și „arilalchil substituit” înseamnă alchil, aril și, respectiv, arilalchil, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt fiecare independent înlocuiți cu un substituent non-hidrogen. Substituenții tipici includ, dar nu sunt limitați la: halo (de exemplu, F, Cl, Br, I), $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}$, și fiecare R este independent -H, alchil, aril, arilalchil sau heterociclu.

Grupele alchilen, alchenilen și alchinilen pot fi, de asemenea, similar substituite.

Termenul „opțional substituit” cu referire la un anumit fragment al compusului cu formula I, (de exemplu, o grupă aril substituită opțional) se referă la un fragment având 0, 1, 2 sau mai mulți substituenți.

Simbolul „-----”, într-o structură inelară înseamnă că o legătură este o legătură simplă

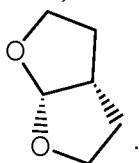


Termenul „haloalchil”, așa cum este utilizat aici, include o grupă alchil substituită cu unul sau mai mulți halogeni (de exemplu, F, Cl, Br sau I). Exemplele reprezentative de haloalchil includ trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil și 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil.

10 „Heterociclu” sau „heterociclicul”, așa cum este utilizat aici, include prin exemplu, dar fără limitare aceste heterocicluri descrise în [2],[3],[4]. Într-un exemplu de realizare specific, „heterociclu” include un „carbociclu”, așa cum este definit aici, în care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, 3 sau 4) atomi de carbon au fost înlocuiți cu un heteroatom (de exemplu, O, N sau S). Termenul „heterociclu” include, de asemenea,

15 „heteroaril”, care este un heterociclu, în care cel puțin unul din nucleele heterociclice este aromatic.

Exemplele de heterocicluri includ prin exemplu, dar fără limitare, piridil, dihidropiridil, tetrahidropiridil (piperidil), tiazolil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiofenil sulf oxidat, pirimidinil, furanil, tienil, pirolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, tianaftalenil, indolil, indolenil, chinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirolidinil, 2-pirolidonil, pirolinil, tetrahidrofuranil, tetrahydrochinolinil, tetrahydroisochinolinil, decahydrochinolinil, octahydroisochinolinil, azocinil, triazinil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinil, tienil, tiantrenil, piranil, izobenzofuranil, chromenil, xantenil, fenoxatinil, 2H-pirolil, izotiazolil, izoxazolil, pirazinil, indolizininil, izoindolil, 3H-indolil, 1 H-indazolil, purinil, 4H-chinolinil, ftalazinil, naftiridinil, chinoxalinil, chinazolinil, cinolinil, pteridinil, 4H-carbazolil, carbazolil, β-carbolinil, fenantridinil, acridinil, pirimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, furazanil, fenoxazinil, isochromanil, cromanil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperazinil, indolinil, izoindolinil, chinuclidinil, morfolinil, oxazolidinil, benzotriazolil, benzisoxazolil, oxindolil, benzoxazolinil, isatinil și bis-tetrahidrofuranil:



Prin exemplu, dar fără limitare, heterociclurile legate prin carbon sunt legate la poziția 2, 3, 4, 5 sau 6 a unei piridine, poziția 3, 4, 5 sau 6 a unei piridazine, poziția 2, 4, 5 sau 6 a unei pirimidine, poziția 2, 3, 5 sau 6 a unei pirazine, poziția 2, 3, 4 sau 5 a unui furan, tetrahidrofuran, tiofuran, tiofen, pirol sau tetrahidropirol, poziția 2, 4 sau 5 al unui oxazol, imidazol sau tiazol, poziția 3, 4 sau 5 al unui izoxazol, pirazol sau izotiazol, poziția 2 sau 3 al unei aziridine, poziția 2, 3 sau 4 a unei azetidine, poziția 2, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 a unei chinoline sau poziția 1, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 a unei izochinoline. Mai precis, heterociclurile legate prin carbon includ 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil, 6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil sau 5-tiazolil.

Prin exemplu, dar fără limitare, heterociclurile legate prin azot sunt legate între ele la poziția 1 a unei aziridine, azetidine, a unui pirol, a unei pirolidine, 2-pirolidine, 3-pirolidine, a unui imidazol, a unei imidazolidine, 2-imidazoline, 3-imidazoline, a unui pirazol, a unei pirazoline, 2-pirazoline, 3-pirazoline, piperidine, piperazine, a unui indol, a unei indoline, a unui

1H-indazol, poziția 2 a unui izoindol sau a unei isoindoline, poziția 4 a unei morfoline și poziția 9 a unui carbazol sau a unei β -Carboline. Și mai precis, heterociclurile legate prin azot includ

1-aziridil, 1-azetidil, 1-pirolil, 1-imidazolil, 1-pirazolil și 1-piperidilil.

- 5 „Carbociclu” se referă la un ciclu saturat, nesaturat sau aromatic având până la aproximativ 25 atomi de carbon. În mod tipic, un carbociclu are aproximativ de la 3 până la 7 atomi de carbon ca un monociclu, aproximativ de la 7 până la 12 atomi de carbon, ca o bicicletă, și până la aproximativ 25 atomi de carbon ca un policiclu. Carbociclurile monociclice au de obicei de la 3 până la 6 atomi inelari, și mai precis 5 sau 6 atomi inelari. Carbociclurile biciclice au de obicei de la 7 până la 12 atomi inelari, de exemplu, aranjați ca un sistem biciclic [4,5], [5,5], [5,6] sau [6,6], sau 9 sau 10 atomi inelari aranjați ca un sistem biciclic [5,6] sau [6,6]. Termenul de carbociclu include „cicloalchil”, care este un carbociclu saturat sau nesaturat. Exemplele de carbocicluri monociclice includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, fenil, spiril și naftil.

Termenul „amino”, așa cum este utilizat aici, se referă la $-NH_2$.

- 20 Termenul „chiral” se referă la moleculele care au proprietatea de non-superimpozabilitate a structurii-oglină, în timp ce termenul „achiral” se referă la moleculele care sunt superpozabile pe structura-oglină a acestora.

Termenul „stereoizomeri” se referă la compuși care au constituție chimică identică, dar diferă în ceea ce privește aranjarea atomilor sau grupelor în spațiu.

- 25 „Diastereomerul” se referă la un stereoizomer cu două sau mai multe centre de chiralitate și ale căror molecule nu sunt imagini în oglindă ale unei alteia. Diastereomerii au proprietăți fizice diferite, de exemplu, puncte de topire, puncte de fierbere, proprietăți spectrale și reactivități. Amestecurile de diastereomeri se pot separa prin proceduri analitice de înaltă rezoluție, cum ar fi electroforeza și cromatografia.

„Enantiomerii” se referă la doi stereoizomeri ai unui compus, care sunt imagini în oglindă non-superimpozabile ale unei alteia.

- 30 Termenul „tratament” sau „tratare”, în măsura în care se referă la o boală sau o afecțiune include prevenirea apariției bolii sau afecțiunii, inhibarea bolii sau afecțiunii, eliminarea bolii sau afecțiunii și/sau atenuarea unei sau mai multor simptome ale bolii sau afecțiunii.

- Definițiile și convențiile stereochemice folosite în prezentul document se conformă în general în sursele [5] și [6]. Există mulți compuși organici în forme optic active, adică, ei au capacitatea de a roti densitatea luminii plan polarizate. La descrierea unui compus optic activ, prefixele (D și L) sau (R și S) sunt utilizate pentru a indica configurația absolută a moleculei în jurul centrului(elor) său(sale) chiral(e). Prefixele d și l sau (+) și (-) sunt folosite pentru a desemna semnul de rotație a luminii plan polarizate de către compus, cu (-) sau l cu sensul că compusul este levogir. Un compus prefixat cu (+) sau d este dextrogir. Pentru o anumită structură chimică, acești stereoizomeri sunt identici cu excepția faptului că ei sunt imagini în oglindă ale unui altuia. Un stereoizomer specific poate fi, de asemenea, menționat ca un enantiomer, iar un amestec de astfel de izomeri este adeseori numit un amestec de enantiomeri. Un amestec 50:50 de enantiomeri este menționat ca un amestec racemic sau un racemat, care poate avea loc în cazul în care nu a existat nici o stereoselecție sau stereospecificitate într-o reacție chimică sau un proces chimic. Termenii „amestec racemic” și „racemat” se referă la un amestec echimolar de două specii enantiomerice, lipsit de activitate optică. Invenția include toți stereoizomerii compușilor descriși aici.

50 **Promedicamente**

- Termenul „promedicament”, așa cum este utilizat aici, se referă la orice compus care atunci când este administrat la un sistem biologic generează un compus al invenției care inhibă activitatea VHC („compusul inhibitor activ”). Compusul poate fi format din promedicament ca urmare a: (i) reacției(țiilor) chimice spontane, (ii) reacției(țiilor) chimice catalizate cu enzime, (iii) fotolizei și/sau (iv) reacției(țiilor) chimice metabolice.

55 „Fragmentul promedicamentului” se referă la o grupă funcțională labil care se separă de la compusul inhibitor activ în timpul metabolismului, în mod sistemic, în interiorul unei celule, prin hidroliză, clivaj enzimatic sau prin alt procedeu [7] [8]. Enzimele care sunt capabile de un mecanism de activare enzimatică cu compuși promedicamentului

descriși în invenție includ, dar nu sunt limitate la, amidaze, esteraze, enzime microbiene, fosfolipaze, cholinesteraze și fosfaze. Fragmentele promedicamentului pot contribui la sporirea solubilității, absorbției și lipofilicității pentru a optimiza livrarea medicamentelor, biodisponibilitatea și eficacitatea. O fracție a promedicamentului poate

5 include un metabolit activ sau medicamentul în sine.

Fragmentele exemplare ale promedicamentului includ esteri aciloximetilici hidrolitic sensibili sau labili – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ și aciloximetilcarbonați – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ unde R^{99} este o grupă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alchil substituit $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sau aril substituit $\text{C}_6\text{-C}_{20}$. Esterul aciloxialchilic a fost folosit mai întâi ca o strategie a promedicamentului

10 pentru acizii carboxilici și apoi aplicat la fosfați și fosfonați de către Farquhar și alții [9], și de asemenea, brevetele [10], [11], [12], [13]. Ulterior, esterul aciloxialchilic a fost folosit pentru a furniza acizi fosfonici prin membranele celulare și a spori biodisponibilitatea orală. O variantă apropiată de esterul aciloxialchilic, esterul alcoxycarboniloxialchilic (carbonat), poate spori, de asemenea, biodisponibilitatea orală

15 ca un fragment al promedicamentului în compușii combinațiilor descriși în prezenta invenție. Un ester aciloximetilic exemplar este pivaloiloximetoxi, (POM) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un fragment exemplar al promedicamentului aciloximetilcarbonat este pivaloiloximetilcarbonatul (POC) – $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Esterii arilici ai grupelor fosfor, în special esterii fenilici, sunt raportați ca sporind

20 biodisponibilitatea orală [14]. Au fost, de asemenea, descriși esterii fenilici care conțin un ester carboxilic în poziția orto față de fosfat[15]. Esterii benzilici sunt raportați ca generând acizi fosfonici inițiali. În unele cazuri, substituenții în poziția *orto*- sau *para*- pot accelera hidroliza. Analogii benzilici cu un fenol acilat sau un fenol alchilat pot genera compusul fenolic prin acțiunea enzimelor, de exemplu, esteraze, oxidaze etc.,

25 care la rândul său este supus la clivarea legăturii benzilice C–O pentru a genera acid fosforic și un intermediar al metidelor chinonelor. Exemple ale acestei clase de promedicamente sunt descrise de Mitchell și alții [16], [17]. Alte promedicamente benzilice au fost descrise, care conțin o grupă conținând ester carboxilic atașat la metilenul benzilic [17]. Promedicamentele care conțin tio sunt raportate ca fiind utile

30 pentru livrarea intracelulară a medicamentelor fosfonate. Acești proesteri conțin o grupă etiltio în care grupa tiol este fie esterificată printr-o grupă acil sau combinată cu o altă grupă tiol pentru a forma o disulfură. Deesterificarea sau reducerea disulfurii generează tiointermediarul liber care se descompune ulterior până la acidul fosforic și episulfid [18], [19].

35 Grupe protectoare

În contextul prezentei invenții, grupele protectoare includ fragmente ale promedicamentului și grupe protectoare chimice.

„Grupe protectoare” se referă la un fragment al unui compus care maschează sau modifică proprietățile unei grupe funcționale sau proprietățile compusului în ansamblu.

40 Grupele protectoare chimice și strategiile de protecție/deprotecție sunt bine cunoscute în domeniul tehnicii. *A se vedea, de exemplu*, [20]. Grupele protectoare sunt adeseori utilizate pentru a masca reactivitatea anumitor grupe funcționale, pentru a spori eficiența reacțiilor chimice dorite, de exemplu, facerea și ruperea legăturilor chimice într-un mod ordonat și planificat. Protecția grupărilor funcționale ale unui compus modifică alte

45 proprietăți fizice afară de reactivitatea grupării funcționale protejate, cum ar fi polaritatea, lipofilicitatea (hidrofobicitatea) și alte proprietăți care pot fi măsurate prin instrumente analitice comune. Intermediarii protejați chimic pot fi înșiși biologic activi sau inactivi.

Compușii protejați pot manifesta, de asemenea, proprietăți modificate și, în unele

50 cazuri, optimizate *in vitro* și *in vivo*, cum ar fi trecerea prin membranele celulare și rezistența la degradarea enzimatică sau sechestrare. În acest rol, compușii protejați cu efecte terapeutice destinate pot fi menționați ca promedicamente. O altă funcție a unei grupe protectoare este de a converti medicamentul parental într-un promedicament, prin care medicamentul parental este eliberat la conversia promedicamentului *in vivo*.

55 Deoarece promedicamentele active pot fi absorbite mai eficient decât medicamentul parental, promedicamentele pot poseda o potență mai mare *in vivo* decât medicamentul parental. Grupele protectoare sunt evacuate fie *in vitro*, în cazul intermediarilor chimici, sau *in vivo*, în cazul promedicamentelor. În privința intermediarilor chimici, nu este deosebit de important ca produsele rezultate după deprotecție, de exemplu, alcoolurile,

să fie acceptabile fiziologic, deși, în general, este de dorit mai mult în cazul în care produsele sunt inofensive farmacologic.

5 Grupele protectoare sunt disponibile, cunoscute și utilizate în comun, și sunt utilizate opțional pentru a preveni reacțiile secundare cu gruparea protejată în timpul
procedurilor sintetice, adică procedeele sau metodelor de preparare a compușilor
invenției. Pentru majoritatea, decizia conform căreia se grupează pentru a proteja, atunci
când este necesar de făcut acest lucru, și natura grupei protectoare chimice „GP” vor fi
dependente de chimia reacției care urmează a fi protejată împotriva (de exemplu,
10 condițiilor acide, bazice, oxidative, reductive sau altor condiții) și direcția dorită a
sintezei. GP nu trebuie să fie, și în general nu sunt, identice, dacă compusul este
substituit cu GP multiple. În general, GP vor fi utilizate pentru a proteja grupele
funcționale, cum ar fi grupele carboxil, hidroxil, tio sau amino și pentru a preveni astfel
reacțiile adverse sau pentru a facilita altfel eficiență sintetică. Ordinea de deprotecare
15 pentru obținerea grupelor deprotejate libere depinde de direcția dorită a sintezei și de
condițiile reacției care urmează să se ciocnească, și pot să apară în orice ordine așa cum
este determinată de artizan.

Diferite grupe funcționale ale compușilor invenției pot fi protejate. De exemplu,
grupele protectoare pentru grupele -OH (fie hidroxil, acid carboxilic, acid fosfonic sau
alte funcții) includ „grupe care formează eteri- sau esteri-... Grupele care formează eteri-
20 sau esteri- sunt capabile să funcționeze ca grupe protectoare chimice în schemele
sintetice prevăzute în acest document. Cu toate acestea, unele grupe hidroxil și tio
protectoare nu sunt nici grupe care formează eteri-, nici grupe care formează esteri-,
după cum va fi înțeles de către specialiștii în domeniu, și sunt incluse cu amidele,
descrise mai jos.

25 Un număr foarte mare de grupe hidroxil protectoare și grupe care formează amide și
reacțiile de scindare chimice corespunzătoare sunt descrise în [21]. A se vedea, de
asemenea [22], inclusă aici prin referință în întregime. În particular [23], [24], [25],
[26], [27]. Pentru grupele protectoare pentru acidul carboxilic, acidul fosfonic, acidul
sulfonic, fosfonat și alte grupe protectoare pentru acizi vezi Greene, așa cum este
30 descris mai jos.

Prin exemplu, dar fără limitare, variabilele descrise aici pot fi substituenți recursivi
în anumite exemple de realizare. Tipic, fiecare dintre acestea poate avea loc în mod
independent de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 sau 0 ori
intr-o anumită variantă de realizare. Mai precis, fiecare dintre acestea poate avea loc în
35 mod independent de 12 sau mai puține ori într-o anumită variantă. Ori de câte ori un
compus descris în prezentul document este substituit cu mai mult de unul din aceeași
grupă desemnată, de exemplu, „R¹” sau „R³”, atunci se va înțelege că grupele pot fi
identice sau diferite, de exemplu, fiecare grupă este aleasă independent. Liniile ondulate
indică site-ul legăturilor covalente la grupele, fragmentele adiacente sau atomi.

40 Intr-un exemplu de realizare a invenției, compusul este într-o formă izolată și
purificată. În general, termenul de „izolat și purificat” înseamnă că compusul este în
mod substanțial liber de materiale biologice (de exemplu, sânge, țesuturi, celule etc.).
Intr-o realizare specifică a invenției, termenul înseamnă că compusul sau conjugatul,
conform invenției, este cu cel puțin aproximativ 50% în greutate fără materiale
45 biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că compusul sau
conjugatul conform invenției este cu cel puțin aproximativ 75% în greutate fără
materiale biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că
compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 90% în greutate fără
materiale biologice; într-un alt exemplu de realizare specific, termenul înseamnă că
50 compusul sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 98% în greutate fără
materiale biologice. Și într-o altă variantă de realizare, termenul înseamnă că compusul
sau conjugatul conform invenției este cu cel puțin circa 99% în greutate fără materiale
biologice.. Intr-o altă variantă de realizare specifică, invenția prevede un compus sau
conjugat care a fost preparat sintetic (de exemplu, *ex vivo*).

55 Stereoizomeri

Compușii conform invenției pot avea centre chirale, de exemplu, atomi de carbon
sau fosfor chirali. Compușii conform invenției includ astfel amestecurile racemice ale
tuturor stereoizomerilor, inclusiv enantiomerilor, diastereoizomerilor și atropizomerilor.
În plus, compușii conform invenției includ izomeri optici îmbogățiți sau rezolvați la

oricare sau toți atomii asimetrici, chirali. Cu alte cuvinte, centrele chirale aparente din descrieri sunt prezentate ca izomeri chirali sau amestecuri racemice. Atât amestecurile racemice, cât și amestecurile diastereomerice, precum și izomerii optici individuali izolați sau sintetizați, substanțial liberi de structurile enantiomerice sau diastereomerice, sunt toate în domeniul de aplicare al invenției. Amestecurile racemice sunt separate în izomerii lor individuali substanțial optic puri prin metode bine cunoscute, cum ar fi, de exemplu, separarea sărurilor diastereomerice formate cu adjuvanți optic activi, de exemplu, acizi sau baze, urmată de conversia înapoi la substanțele optic active. În majoritatea cazurilor, izomerul optic dorit este sintetizat prin intermediul reacțiilor stereospecifice, începând cu stereoizomerul corespunzător al materialului inițial dorit.

Compușii, conform invenției, pot exista, de asemenea, ca izomeri tautomeri în anumite cazuri. Deși numai un tautomer poate fi descris, toate aceste forme sunt contemplate în domeniul de aplicare al invenției. De exemplu, tautomerii en-aminelor pot exista pentru purină, pirimidină, imidazol, guanidină, amidină, iar sistemele tetrazolice și toate formele lor tautomere posibile sunt incluse în domeniul de aplicare a invenției.

Săruri și hidrați

Exemple de săruri fiziologic sau farmaceutic acceptabile ale compușilor invenției includ săruri derivate de la o bază adecvată, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (unde X reprezintă o grupă alchil C_1-C_4). Sărurile fiziologic acceptabile ale unui atom de hidrogen sau a unei grupe amino, includ săruri ale acizilor carboxilici organici, cum ar fi acidul acetic, benzoic, lactic, fumaric, tartric, maleic, malonic, malic, izetionic, lactobionic și succinic; acizii sulfonici organici, cum ar fi acidul metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic și p-toluensulfonic; și acizii anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, sulfuric, fosforic și sulfamic. Sărurile fiziologic acceptabile ale unui compus cu o grupă hidroxi includ anionul compusului menționat în asociere cu un cation adecvat, cum ar fi Na^+ și NX_4^+ (în care X este ales independent dintre H sau o grupă alchil C_1-C_4).

Pentru uz terapeutic, sărurile de ingrediente active ale compușilor conform invenției vor fi de obicei acceptabile fiziologic, adică ele vor fi săruri derivate de la un acid sau o bază acceptabile fiziologic. Cu toate acestea, sărurile acizilor sau bazelor care nu sunt acceptabile fiziologic pot, de asemenea, fi utilizate, de exemplu, la prepararea sau purificarea unui compus acceptabil fiziologic. Toate sărurile, care sunt sau nu derivate de la un acid sau o bază acceptabile fiziologic, sunt incluse în domeniul de aplicare a prezentei invenții.

Sărurile metalice de obicei se prepară prin reacția hidroxidului de metal cu un compus din această invenție. Exemple de săruri metalice, care sunt astfel preparate, sunt sărurile care conțin Li^+ , Na^+ și K^+ . O sare de metal mai puțin solubilă poate fi precipitată din soluția unei sări mai solubile prin adăugarea compusului metalic adecvat.

În plus, sărurile pot fi formate de la adăugarea acidă a anumitor acizi organici și anorganici, de exemplu, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 sau acizi sulfonici organici, la centrele de bază, de obicei aminele, sau la grupele acide. În fine, se înțelege că compozițiile descrise aici includ compușii prezentei invenții în forma lor neionizată, precum amfoterică, și combinațiile cu cantități stoichiometrice de apă ca și în hidrați.

De asemenea, incluse în domeniul de aplicare a acestei invenții sunt sărurile compușilor parentali cu unul sau mai mulți aminoacizi. Oricare dintre aminoacizii naturali sau nenaturali sunt adecvați, în special aminoacizii care apar natural depistați ca componente proteice, deși aminoacidul este de obicei unul care poartă o catenă laterală cu o grupă bazică sau acidă, de exemplu, lizină, arginină sau acid glutamic, sau o grupă neutră, cum ar fi glicina, serina, treonina, alanină, izoleucină sau leucină.

Metode de inhibare a VHC

Un alt aspect al invenției se referă la metodele de inhibare a activității VHC cuprinzând etapa de tratare a unei probe suspectate a conține VHC cu un compus sau o compoziție din prezenta invenție.

Compușii conform invenției pot acționa ca inhibitori ai VHC, ca intermediari pentru astfel de inhibitori sau au alte utilități cum este descris mai jos. Inhibitorii se vor lega în general la porțiuni pe suprafața sau într-o cavitate a ficatului. Compușii care se leagă în ficat se pot lega cu grade de reversibilitate diferite. Acei compuși care se leagă

substanțial ireversibil sunt candidații ideali pentru a fi utilizați în această metodă a prezentei invenții. Odată etichetați, compușii care se leagă substanțial ireversibil sunt utili în calitate de sonde pentru detectarea VHC. În consecință, invenția se referă la metode de detectare a NS3 într-o probă suspectată a conține VHC cuprinzând etapele de:

5 de: tratare a unei probe suspectate a conține VHC cu o compoziție care conține un compus al invenției legat la o etichetă; și observarea efectului probei asupra activității etichetei. Etichete adecvate sunt bine cunoscute în domeniul diagnosticului și includ radicali liberi stabili, fluorofori, radioizotopi, enzime, grupe chemiluminescente și cromogene. Compușii descriși aici sunt etichetați în mod convențional utilizând grupe

10 funcționale, cum ar fi amino sau hidroxil. Într-un exemplu de realizare invenția descrie un compus cu oricare din formulele (I) și (A1) - (A4), care cuprinde sau care este legat sau cuplat la unul sau mai multe etichete detectabile. În contextul invenției probele suspectate a conține VHC includ materiale naturale sau artificiale, cum ar fi organisme vii; culturile tisulare sau celulare; probe biologice, cum ar fi probele de

15 materiale biologice (sânge, ser, urină, lichid cefalorahidian, lacrimi, spută, salivă, probe de țesut și altele asemenea); probe de laborator; probe de alimente, apă sau aer; probe de bioproduct precum extractele de celule, celule recombinante special care sintetizează o glicoproteină dorită; și altele asemenea. De obicei proba va fi suspectată a conține VHC. Probele pot fi conținute în orice mediu, inclusiv apă și amestecuri de solvent/apă

20 organice. Probele includ organisme vii cum ar fi oameni, precum și materiale artificiale cum ar fi culturile celulare.

Etapa de tratament conform invenției include adăugarea compusului invenției la probă sau aceasta cuprinde adăugarea unui precursor al compoziției la probă. Etapa suplimentară include orice metodă de administrare așa cum este descris mai sus.

25 Dacă se dorește, activitatea VHC după aplicarea compusului poate fi observată prin orice metodă, inclusiv metode directe și indirecte de detectare a activității VHC. Metodele cantitativă, calitativă și semicantitativă de determinare a activității VHC sunt toate contemplate. De obicei una din metodele de screening descrise mai sus este aplicată, cu toate acestea, orice altă metodă, cum ar fi observarea proprietăților

30 fiziologice ale unui organism HIV sunt de asemenea aplicabile.

Multe organisme conțin VHC. Compușii din prezenta invenție sunt utili în tratamentul sau profilaxia afecțiunilor asociate cu activarea VHC la animale sau la om.

Cu toate acestea, în compușii de screening capabili să inhibe activitatea VHC ar trebui să se țină cont de faptul că rezultatele testelor cu enzime nu pot fi corelate

35 întotdeauna cu testele cu culturi celulare. Astfel, un test pe bază de celulă ar fi în mod tipic instrumentul de screening primar.

Compoziții (formulări) farmaceutice

Compușii prezentei invenții sunt formulații cu purtători și excipienți convenționali, care vor fi selectați în conformitate cu practica obișnuită. Comprimatele vor conține

40 excipienți, glisanți, materiale de umplutură, lianți și altele asemenea. Compozițiile apoase se prepară în formă sterilă, iar când sunt destinate livrării prin administrare alta decât administrarea orală vor fi în general izotonice. Toate compozițiile vor conține opțional excipienți, cum ar fi cei prevăzuți în [27]. Excipienții includ acidul ascorbic și alți antioxidanți, agenți de chelare, cum ar fi EDTA, carbohidrați, cum ar fi dextrina,

45 hidroxialchilceluloza, hidroxialchilmetilceluloza, acidul stearic și alții asemenea. PH-ul compozițiilor variază de la aproximativ 3 până la aproximativ 11, dar este de obicei de aproximativ de la 7 la 10. Tipic, compusul va fi administrat într-o doză de la 0,01 miligrame la 2 grame. Într-o variantă de realizare, doza va fi de la circa 10 miligrame la 450 miligrame. Într-o altă variantă de realizare, doza va fi de la circa 25 la circa 250

50 miligrame. Într-o altă variantă de realizare, doza va fi de aproximativ 50 sau 100 miligrame. Într-o variantă de realizare, doza va fi de aproximativ 100 de miligrame. Se consideră că compusul poate fi administrat o dată, de două ori sau de trei ori pe zi.

Deși este posibil ca ingredientele active să fie administrate singure, pot fi preferabil prezentate ca compoziții farmaceutice. Compozițiile, atât pentru uz veterinar, cât și

55 pentru uz uman, conform invenției cuprind cel puțin un ingredient activ, așa cum este definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili pentru aceasta și, opțional, alte ingrediente terapeutice. Purtătorul(rii) trebuie să fie „acceptabil(i)” în sensul de a fi compatibil(i) cu celelalte ingrediente ale compoziției și fiziologic inofensiv(i) recipientului.

Compozițiile includ cele adecvate pentru metodele de administrare menționate mai sus. Compozițiile pot fi prezentate în mod convenabil sub formă de dozare unică și pot fi preparate prin oricare dintre metodele binecunoscute în domeniul farmaciei. Metodele și compozițiile, în general, se găsesc în [29]. Astfel de metode includ etapa aducerii ingredientului activ în asociere cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente auxiliare. În general, compozițiile sunt preparate prin aducerea ingredientului activ în asociere uniformă și intimă cu purtătorii lichizi sau purtătorii solizi fin divizați sau ambii, și apoi, dacă este necesar, formarea produsului.

Compozițiile prezentei invenții potrivite pentru administrare orală pot fi prezentate sub formă de unități discrete cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub formă de pulbere sau granule; ca o soluție sau o suspensie într-un lichid apos sau non-apos; sau ca o emulsie lichidă de ulei-in-apă sau o emulsie lichidă de apă-in-ulei. Ingredientul activ poate fi administrat, de asemenea, ca un bol, electuar sau pastă.

O tabletă este preparată prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente auxiliare. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă cu curgere liberă, cum ar fi o pulbere sau granule, opțional amestecat cu un liant, lubrifiant, diluant inert, conservant, substanță tensioactivă sau agent de dispersie. Comprimatele turnate pot fi fabricate prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de ingredient activ sub formă de pulbere, umectat cu un diluant lichid inert. Tabletele pot fi opțional acoperite sau marcate și, opțional, sunt formulate astfel încât să asigure o eliberare controlată a ingredientului activ din acestea.

Pentru administrarea la ochi sau alte țesuturi externe, de exemplu, gura și pielea, compozițiile sunt de preferință aplicate ca unguent sau cremă conținând ingredientul(e) activ(e) într-o cantitate, de exemplu, de 0,075 la 20% g/g (inclusiv ingredientul(e) activ(e) într-un interval între 0,1% și 20% în trepte de câte 0,1% g/g, cum ar fi 0,6% g/g, 0,7% g/g etc.), preferabil de la 0,2 la 15% g/g și cel mai preferabil de la 0,5 la 10% g/g. Când sunt formulate într-un unguent, ingredientele active pot fi utilizate fie cu un parafinic sau o bază de unguent miscibil cu apa. Alternativ, ingredientele active pot fi formulate într-o cremă cu o bază-cremă ulei-in-apă.

Dacă se dorește, faza apoasă a bazei-cremă poate include, de exemplu, cel puțin 30% g/g de alcool polihidroxilic, adică un alcool având două sau mai multe grupări hidroxil, cum ar fi propilen glicol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol și polietilenglicol (inclusiv PEG 400) și amestecurile acestora. Compozițiile topice pot cuprinde de preferință un compus care mărește absorbția sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau alte zone afectate. Exemple de astfel de intensificatori ai penetrării dermice includ dimetilsulfoxidul și analogii înrudiți.

Faza uleioasă a emulsiilor acestei invenții poate fi constituită din ingrediente cunoscute într-un mod cunoscut. În timp ce faza poate cuprinde numai un emulgator (altfel cunoscut ca un emulgent), aceasta cuprinde de preferință un amestec de cel puțin un emulgator cu o grăsime sau un ulei sau cu ambele o grăsime și un ulei. De preferință, un emulgator hidrofil este inclus împreună cu un emulgator lipofil care acționează ca un stabilizator. De asemenea, este de preferat să se includă atât un ulei, cât și o grăsime. Împreună, emulgatorul(rii) cu sau fără stabilizator(i) formează așa-numita ceară de emulsionare, iar ceara împreună cu uleiul și grăsimea formează așa-numita bază de unguent de emulsionare care formează faza dispersată uleioasă a compozițiilor-cremă.

Emulgatorii și stabilizatorii de emulsie adecvați pentru utilizare în compoziția invenției includ Tween® 60, Span® 80, alcool cetostearilic, alcool benzilic, alcool miristilic, gliceril mono-stearat și lauril sulfat de sodiu.

Alegerea uleiurilor sau grăsimilor adecvate pentru compoziție se bazează pe atingerea proprietăților cosmetice dorite. Crema ar trebui să fie, de preferință, un produs non-gras și lavabil, care nu pătează, cu consistență adecvată pentru a evita scurgerea din tuburi sau alte containere. Esterii alchilici mono- sau dibazici cu catenă linară sau ramificată, cum ar fi di-isoadipatul, stearatul de izocetil, propilenglicol diesterul acizilor grași de cocos, miristatul de izopropil, oleatul de decil, palmitatul de izopropil, stearatul de butil, palmitatul de 2-etilhexil sau un amestec de esteri cu catenă ramificată cunoscuți ca Crodamol CAP poate fi utilizat, ultimii trei fiind esterii preferați. Aceștia pot fi folosiți singuri sau în combinație în funcție de proprietățile cerute. Alternativ, se

folosesc lipide cu un punct de topire ridicat cum ar fi parafina albă moale și/sau parafina lichidă sau alte uleiuri minerale.

Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții conțin unul sau mai mulți compuși ai invenției împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți și opțional alți agenți terapeutici. Compozițiile farmaceutice care conțin ingredientul activ pot fi sub orice formă adecvată pentru metoda destinată administrării. Atunci când este utilizat pentru uz oral, de exemplu, tablete, comprime, pastile, suspensii apoase sau uleioase, granule sau pulberi dispersabile, emulsii, capsule moi sau tari, siropuri sau elixiruri pot fi preparate. Compozițiile destinate pentru uz oral pot fi preparate conform cu oricare metodă cunoscută în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți, inclusiv agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare, în scopul de a oferi un preparat acceptabil. Tabletele care conțin ingredientul activ în amestec cu excipienți acceptabili farmaceutic netoxici, care sunt potriviți pentru fabricarea tabletelor sunt acceptabili. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi carbonatul de calciu sau de sodiu, lactoza, lactoza monohidrat, croscarmeloza sodică, povidona, fosfatul de calciu sau de sodiu; agenți de granulare și dezintegrare, cum ar fi amidonul de porumb sau acidul alginic; lianți, cum ar fi celuloza, celuloza microcristalină, amidonul, gelatina sau acacia; și agenți de lubrifiere, cum ar fi stearatul de magneziu, acidul stearic sau talcul. Tabletele pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnici cunoscute, inclusiv microcapsularea pentru a reține dezintegrarea și adsorbția în tractul gastro-intestinal și, prin aceasta, asigură o acțiune durabilă pe o perioadă mai lungă. De exemplu, un material de întârziere de timp, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril singur sau cu o ceară, poate fi utilizat.

Compozițiile pentru uz oral pot fi, de asemenea, prezentate sub formă de capsule gelatinoase în cazul în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid inert, de exemplu, fosfat de calciu sau caolin, sau sub formă de capsule de gelatină moi, în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau un mediu de ulei, cum ar fi ulei de arahide, parafină lichidă sau ulei de măsline.

Suspensiile apoase ale invenției conțin substanțele active în amestec cu excipienți adecvați pentru fabricarea suspensiilor apoase. Astfel de excipienți includ un agent de suspendare, cum ar fi carboximetilceluloză sodică, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, alginat de sodiu, polivinilpirolidona, gumă tragacantă și gumă arabică, și agenți de dispersare sau umectare, cum ar fi o fosfatidă naturală (de exemplu, lecitina), un produs de condensare al unui oxid alchilenic cu un acid gras (de exemplu, stearat de polioxietilenă), un produs de condensare a oxidului de etilenă, cu un ciclu lung de alcool alifatic (de exemplu, heptadecaetileneoxietanol), un produs de condensare a oxidului de etilenă cu un ester parțial derivat dintr-un acid gras și o anhidridă hexitol (de exemplu, monooleat de polioxietilen sorbitan). Suspensia apoasă poate conține, de asemenea, unul sau mai mulți conservanți, cum ar fi etil sau n-propil p-hidroxi-benzoat, unul sau mai mulți agenți de colorare, unul sau mai mulți agenți de aromatizare și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, cum ar fi sucroza sau zaharina.

Suspensiile uleioase pot fi formulate prin suspendarea ingredientului activ într-un ulei vegetal, cum ar fi ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de nucă de cocos sau ulei de susan, sau într-un ulei mineral, cum ar fi parafina lichidă. Suspensiile de orale pot să conțină un agent de îngroșare, cum ar fi ceară de albine, parafină grea sau alcool cetilic. Agenți de îndulcire, cum ar fi cei prezentați mai sus, și agenți de aromatizare pot fi adăugați pentru a obține un preparat oral acceptabil. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui antioxidant cum este acidul ascorbic.

Pulberile și granulele dispersabile ale invenției potrivite pentru prepararea unei suspensii apoase prin adăugarea apei produc un ingredient activ în amestec cu un agent de dispersare sau de umectare, un agent de suspendare, precum și unul sau mai mulți conservanți. Agenții de dispersie sau de umectare și agenții de suspendare potriviți sunt exemplificați prin cei descriși mai sus. Excipienți suplimentari, de exemplu, agenți de îndulcire, aromatizare și colorare pot fi, de asemenea, prezenți.

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi, de asemenea, sub formă de emulsii ulei-in-apă. Faza uleioasă poate fi un ulei vegetal, cum ar fi uleiul de măsline sau uleiul de arahide, un ulei mineral, cum ar fi parafina lichidă, sau un amestec al acestora.

- Agenții de emulsionare adecvați includ gume naturale, cum ar fi guma arabică și guma tragacantă, fosfatide produse în mod natural, cum ar fi lecitina de soia, esteri sau esteri parțiali derivați de la acizii grași și anhidridele hexitolului, cum ar fi monooleatul de sorbitan și produse de condensare ale acestor esteri parțiali cu oxid de etilenă, cum ar fi
- 5 monooleatul de polioxietilen sorbitan. Emulsia poate conține, de asemenea, agenți de îndulcire și aromatizanți. Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, cum ar fi glicerină, sorbitol sau zaharoză. Astfel de compoziții pot conține, de asemenea, un calmant, un conservant, un aromatizant sau un agent de colorare.
- 10 Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi sub forma unui preparat injectabil steril, cum ar fi o suspensie apoasă sau oleaginoasă injectabilă sterilă. Această suspensie poate fi formulată conform domeniului tehnicii cunoscut folosind agenți de dispersie sau umectare și agenți de suspendare adecvați care au fost menționați mai sus. Preparatul injectabil steril poate fi, de asemenea, o soluție injectabilă sterilă sau o suspensie într-un diluant sau solvent acceptabil parenteral netoxic, cum ar fi o soluție în
- 15 1,3-butan-diol sau un preparat ca o pulbere liofilizată. Printre umpluturile și solventii acceptabili care pot fi utilizați se numără apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile fixe sterile pot fi folosite în mod convențional ca solvent sau mediu de suspendare. Pentru acest scop, orice ulei sedativ nevolatil poate fi utilizat, inclusiv mono-sau digliceridele sintetice. În plus, acizii grași, cum ar fi acidul oleic pot fi, de asemenea, utilizați la prepararea produselor injectabile.
- 20 Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu materiale purtătoare pentru a produce o singură formă de dozare vor varia în funcție de gazda tratată și modul special de administrare. De exemplu, o compoziție cu acțiune prelungită destinată pentru administrare orală la oameni poate conține aproximativ 1 la 1000 mg de material activ combinat cu o cantitate adecvată și convenabilă de material purtător, care poate
- 25 varia de la circa 5 la circa 95% din totalul compozițiilor (greutate:greutate). Compoziția farmaceutică poate fi preparată pentru a obține cantități ușor măsurabile pentru administrare. De exemplu, o soluție apoasă destinată pentru perfuzie intravenoasă poate conține de la circa 3 la 500 μg de ingredient activ per mililitru de soluție pentru ca să se poată producă perfuzia cu un volum corespunzător la un debit de aproximativ 30 mL/oră.
- 30 Compozițiile adecvate pentru administrarea la ochi includ picături oftalmice în care ingredientul activ este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat, în special un solvent apos pentru ingredientul activ. Ingredientul activ este prezent, de preferință, în astfel de compoziții într-o concentrație de 0,5 la 20%, în mod avantajos 0,5 la 10% în special circa 1,5% g/g.
- 35 Compozițiile adecvate pentru administrarea topică în gură includ tablete conținând ingredientul activ într-o bază aromatizată, de obicei, sucroză și acacie sau tragacant; pastile conținând ingredientul activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau sucroză și acacie; și soluții pentru clătirea gurii conținând ingredientul activ într-un purtător lichid adecvat.
- 40 Compozițiile pentru administrare rectală pot fi prezentate ca un supozitor cu o bază adecvată conținând, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.
- 45 Compozițiile adecvate pentru administrarea nazală sau intrapulmonară au o dimensiune a particulelor, de exemplu, în intervalul de la 0,1 la 500 micrometri (inclusiv dimensiunile particulelor într-un interval între 0,1 și 500 micrometri în micrometri incremenți, cum ar fi 0,5, 1, 30 micrometri, 35 micrometri etc.), care sunt administrate prin inhalare rapidă prin meatul nazal sau prin inhalare prin gură, astfel încât să se ajungă la sacii alveolari. Compozițiile adecvate includ soluții apoase sau uleioase ale ingredientului activ.
- 50 Compozițiile adecvate pentru administrarea pulberii uscate sau aerosolului pot fi preparate conform unor metode convenționale și pot fi livrate cu alți agenți terapeutici, cum ar fi compuși utilizați până acum în tratamentul sau profilaxia afecțiunilor asociate cu activitatea VHC.
- 55 Compozițiile adecvate pentru administrarea vaginală pot fi prezentate ca ovule, tampoane, creme, geluri, paste, spume sau compoziții pulverizare care conțin în plus la ingredientul activ astfel de purtători ca cei care sunt cunoscuți în domeniu ca fiind adecvați.
- Compozițiile adecvate pentru administrare parenterală includ soluții apoase și neapoase sterile injectabile care pot conține antioxidanți, tampoane, bacteriostatice și

soluții care fac compoziția izotonică cu sângele recipientului tratat; și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare.

- Compozițiile sunt prezentate în recipiente cu doză unitară sau multi-doză, de exemplu fiole și flacoane sigilate, și pot fi stocate într-o stare liofilizată care necesită numai adăugarea unui purtător lichid steril, de exemplu apa pentru injectare, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee sunt preparate din pulbere sterile, granule și tablete de tipul celor descrise anterior. Compozițiile cu doză unitară preferate sunt cele care conțin o doză zilnică sau o sub-doză unitară zilnică, după cum s-a menționat mai sus, sau o fracțiune adecvată a acesteia, de ingredient activ.
- Trebuie să se înțeleagă că, în plus la ingredientele menționate mai sus, compozițiile acestei invenții pot include alți agenți convenționali din domeniul tehnicii ținând cont de tipul compoziției în discuție, de exemplu, cele adecvate pentru administrarea orală pot include agenți de aromatizare.

- Invenția mai prevede compoziții veterinare conținând cel puțin un ingredient activ așa cum a fost definit mai sus, împreună cu un purtător veterinar.

- Purtătorii veterinari sunt materiale utile pentru scopul administrării compoziției și pot fi materiale solide, lichide sau gazoase, care sunt de altfel inerte sau acceptabile în domeniul veterinar și sunt compatibile cu ingredientul activ. Aceste compoziții veterinare pot fi administrate oral, parenteral sau prin orice altă cale dorită.

- Compușii invenției pot fi, de asemenea, formulați pentru a asigura eliberarea controlată a ingredientului activ, pentru a permite dozarea mai puțin frecventă sau pentru îmbunătățirea profilului farmacocinetic sau toxicitatea ingredientului activ. În consecință, invenția prevede, de asemenea, compoziții care conțin unul sau mai mulți compuși ai invenției formulați pentru ușurarea durabilă sau controlată.

- Doza eficientă de ingredient activ depinde cel puțin de natura afecțiunii tratate, de toxicitate, dacă compusul este utilizat în scop profilactic (doze mai mici), metoda de administrare, precum și compoziția farmaceutică, și va fi determinată de medic utilizând studiile privind escalarea dozei convenționale.

Căi de administrare

- Unul sau mai mulți compuși ai invenției (denumiți în continuare ingrediente active) sunt administrați pe orice cale adecvată afecțiunii care este tratată. Căile adecvate includ orală, rectală, nazală, topică (inclusiv bucală și sublinguală), vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală) și altele asemenea. Se va determina că calea preferată să poată varia, de exemplu, cu starea recipientului. Un avantaj al compușilor invenției este că acestea sunt biodisponibile oral și pot fi dozate oral.

Terapia asociată cu VHC

- Intr-o altă variantă de realizare, exemplele nelimitative de combinații adecvate includ combinații de unul sau mai mulți compuși cu formula generală (I) și (A1-A4), cu unul sau mai mulți interferoni, ribavirină sau analogii săi, inhibitori ai proteazei VHC NS3, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai polimerazei VHC NS5B, inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC NS5B, inhibitori ai VHC NS5A, TLR-7 agoniști, inhibitori ciclofilini, inhibitori ai VHC IRES, amplificatori farmacocinetici și alte medicamente sau agenți terapeutici pentru tratarea VHC.

- Mai precis, unul sau mai mulți compuși, așa cum este descris în prezenta invenție, poate fi combinat cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupul constând din:

- 1) interferoni, de exemplu, rIFN-alfa 2b pegilat (PEG-INTRON), rIFN-alfa 2a pegilat (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferon alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferon, Alfanativ, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alfa-n1 (Wellferon), interferon alfa-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albiferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferon glicozilat alfa-2b (AVI-005), PEG-Infergen, interferon lambda-1 (IL-29 PEGilat) și belerofofon;

- 2) ribavirină și analogii acesteia, de exemplu, ribavirina (Rebetol, Copegus) și taribavirina (Viramidine)

3) inhibitori ai proteazei VHC NS3, de exemplu, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500,

GS -9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325 și MK2748;

4) inhibitorii ai alfa-glucozidazei 1, de exemplu, celgosivir (MX-3253), miglitol și UT-231B;

5) hepatoprotectanți, de exemplu, emericasan (IND-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin și MitoQ;

6) inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai polimerazei VHC NS5B, de exemplu, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabină (NM-283), MK-0608, sofosbuvir (GS-7977 (anterior PSI- 7977)) și INX-189 (acum BMS986094);

7) inhibitori non-nucleozidici ai polimerazei VHC NS5B, de exemplu, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598 , GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792 și GS-9190;

8) inhibitori ai VHC NS5A, de exemplu, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719 și A-689;

9) agoniști TLR-7, de exemplu, imichimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) și SM, 360,320;

10) inhibitori ciclofilini, de exemplu, Debio-025, SCY-635 și NIM811;

11) inhibitori ai ARN IRES, de exemplu, MCI-067;

12) amplificatori farmacocinetici, de exemplu, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 și roxotromicină; și

13), alte medicamente pentru tratarea VHC, de exemplu, alfa timozină 1 (Zadaxină), nitazoxanidă (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525 , KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065 , BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanidă și VX-497 (merimepodib).

Mai precis, unul sau mai mulți compuși, așa cum este descris în prezenta invenție, poate fi combinat cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupa constând din inhibitori non-nucleozidici ai VHC NS5B polimerazei (ABT-072 și ABT-333), inhibitori ai VHC NS5A (ACH-3102 și ACH-2928) și inhibitori ai VHC NS3 proteazei (ABT-450 și ACH-1625).

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere descrie compoziții farmaceutice care conțin un compus așa cum este descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic, un solvat, și/sau un ester al acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic.

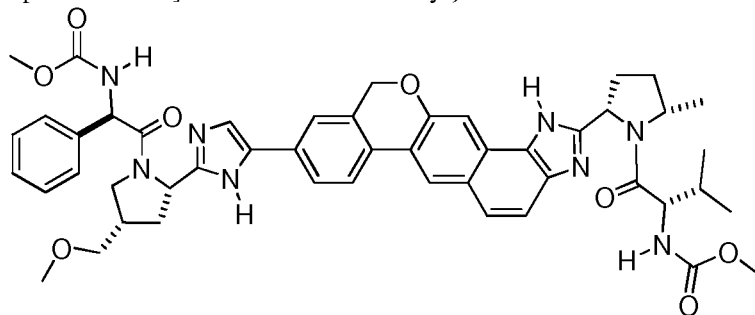
Conform unui exemplu, agentul terapeutic utilizat în combinație cu compusul, așa cum este descris aici, poate fi orice agent având un efect terapeutic atunci când este utilizat în combinație cu compusul descris aici. De exemplu, agentul terapeutic utilizat în combinație cu compusul descris aici poate fi interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai NS3proteazei, inhibitori ai NS5B polimerazei, inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere prevede compoziții farmaceutice conținând un compus cu formula generală (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic, un solvat și/sau un ester al acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupa constând din rIFN-alfa 2b pegilat, rIFN-alfa 2a pegilat, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, consensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilat, interferon alfa oral, FERON, referon, INTERMAX alfa, r-IFN-beta, infergen + actimun, IFN-omega cu DUROS, albuferon, rebetol, copegus, levovirină, VX-497, viramidină (taribavirină), A-831, A-689 , NM-283, valopicitabină, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 și BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ și LB-84451, derivați ai benzimidazolului, derivați ai benzo-1,2,4-tiadiazinei și derivați ai fenilalaninei, zadaxinei, nitazoxanidei (alinea), BIVN-401 (virostat), Debio-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavutuximab, oglufanidă, PYN- 17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-

975 (izatoribină), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18 și NIM811, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta cerere prevede un agent farmaceutic combinație conținând:

- 5 a) o primă compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula generală (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic, un solvat sau un ester al acestuia, și
- b) o a doua compoziție farmaceutică care conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupa constând din compuși inhibitori ai HIV proteazei, inhibitori non-nucleozidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori nucleozidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori nucleotidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori ai HIV integraziei, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai proteazei NS3, inhibitori ai alfa-glucosidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC, și combinații ale acestora.
- 15 Intr-o altă variantă de realizare este descrisă o compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula generală (I), așa cum este descris aici și un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al VHC NS5B polimerazei și opțional un interferon sau ribavirină. Într-o variantă de realizare, compusul reprezintă metil {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(metoxycarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirolidină-2-il]-1H-imidazol-5-il}-1,11-dihidroisochromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-metilpirolidină-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-yl}carbammat având formula:
- 20



și inhibitorul reprezintă sofosbuvir.

- 25 Comparații ale compușilor cu formula I și agenți terapeutici activi adiționali pot fi selectați pentru tratarea pacienților infectați cu VHC și alte afecțiuni cum ar fi infecțiile cu HIV. În consecință, compușii cu formula I pot fi combinați cu unul sau mai mulți compuși utili în tratarea HIV, de exemplu compuși inhibitori ai HIV proteazei, inhibitori non-nucleozidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori nucleozidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori nucleotidici ai HIV transcriptazei inverse, inhibitori ai HIV integraziei, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai proteazei NS3, inhibitorii ai NS5b polimerazei, inhibitori ai alfa-glucosidazei 1, hepatoprotectanți, inhibitori non-nucleozidici ai VHC și alte medicamente pentru tratarea VHC
- 30

- 35 Mai precis, unul sau mai mulți compuși cu formula generală (I) pot fi combinați cu unul sau mai mulți compuși selectați din grupa constând din 1) inhibitori ai HIV proteazei, de exemplu, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 și GW640385X, DG17, PPL-100,
- 40 2), un inhibitor non-nucleozidic al HIV transcriptazei inverse, de exemplu, capravirină, emivirină, delaviridină, efavirenz, nevirapină, (+) calanolid A, etravirină, GW5634, a DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, și TMC-120, TMC-278 (rilpivirină), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840,773, UK-453,061, RDEA806; 3) un inhibitor nucleozidic al HIV transcriptazei inverse, de exemplu, zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudină, zalcitabină, lamivudină, abacavir, amdoxovir, elvucitabină, alovudină, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabină, fosfazidă, fozivudină tidoxil, tidoxil fosalvudină, apricitabină (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudină, abacavir + lamivudină + zidovudină, zidovudină + lamivudină, 4), un inhibitor nucleotidic al transcriptazei inverse a HIV, de exemplu, tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, tenofovir disoproxil + emtricitabină + efavirenz, și
- 50

adefovîr, 5) un inhibitor al integrazei a HIV, de exemplu, curcumina, derivați ai curcuminei, acid chicoric, derivați ai acidului chicoric, acidul 3,5-dicaffeoilchînic, derivați ai acidului 3,5-dicaffeoilchînic, acidul aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, fenetil esterul acidului cafeic, derivați ai fenetil esterului acidului cafeic, tirfostină, derivați ai tirfostinei, cherchetină, derivați ai cherchetinei, S-1360, zintevîr (AR-177), L-870812 și L- 870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6), un inhibitor al gp41, de exemplu, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX și REP 9, 7) un inhibitor al CXCR4, de exemplu, AMD-070, 8) un inhibitor de intrare, de exemplu, SP01A, TNX-355, 9) un inhibitor al gp120, de exemplu, BMS-488043 și BlockAide / CR, 10) un inhibitor al G6PD și NADH-oxidazei, de exemplu, imunitina, 10) un inhibitor al CCR5, de exemplu, aplavîroc, vicrivîroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 și maravîroc, 11) un interferon, de exemplu, rIFN-alfa 2b pegilat, rIFN-alfa 2a pegilat, rIFN-alfa 2b XL, rIFN-alfa 2a, 15) consens IFN alfa, infergen, Rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilat, alfa interferon oral, feron, reaferon, lintermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimun, IFN-omega cu DUROS și albuferon, 12) analogi ai ribavirinei, de exemplu, rebetol, copegus, levovîrin, VX-497 și viramidină (taribavirină) 13) inhibitori ai NS5A, de exemplu, A-831, A-689 și BMS-790052, 14), inhibitori ai NS5B polimerazei, de exemplu, NM-283, valopicitabină, R1626, PSI-6130 (R1656), VHC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VHC-759, PF-868554, GSK625433 și XTL-2125, 15), NS3 inhibitori ai proteazei, de exemplu, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 și BILN-2065, 16), inhibitori ai alfa-glucozidazei 1, de exemplu, MX-3253 (celgosivir) și UT-231B, 17) hepatoprotectanți, de exemplu, IND-6556, ME 3738, MitoQ și LB-84451, 18), inhibitori non-nucleozidici ai VHC, de exemplu, derivați ai benzimidazolului, derivați ai benzo-1 ,2,4-tiadiazinei și derivați ai fenilalaninei, 19) alte medicamente pentru tratarea hepatitei C, de exemplu, zadaxin, nitazoxanidă (alinea), BIVN -401 (viostat), Debio-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanidă, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA- 975 (izatoribină), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18 și NIM811, 19) amplificatori farmacocinetici, de exemplu, BAS-100 și SPI452, 20) H inhibitori ai ARN-azei, de exemplu, ODN-93 și ODN-112, 21), alte medicamente anti-HIV, de exemplu, VGV-1, PA-457 (bevîrimat), ampligen, HRG214, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, HIV A-221, BAY 50-4798, MDX010 35) (iplimumab), PBS119, ALG889 și PA-1050040.

0116 Se consideră că al doilea agent terapeutic va fi administrat într-un mod în care este cunoscut în domeniul tehnicii, iar doza poate fi selectată de un specialist în domeniu. De exemplu, al doilea agent poate fi administrat într-o doză de la circa 0,01 miligrame la aproximativ 2 grame pe zi.

40 **Metaboliți ai compușilor**

De asemenea, în domeniul de aplicare al acestei invenții sunt incluse produsele metabolice *in vivo* ale compușilor descriși în prezenta invenție. Astfel de produse pot rezulta, de exemplu, din oxidarea, reducerea, hidroliza, amidarea, esterificarea și altele asemenea a compusului administrat, în primul rând datorită proceselor enzimatice. În 45 consecință, invenția include compuși produși printr-un proces care include contactarea unui compus conform invenției cu un mamifer pentru o perioadă de timp suficientă pentru a produce un produs metabolic al acestuia. Astfel de produse sunt, de obicei, identificate prin prepararea unui compus marcat radioactiv (de exemplu, C¹⁴ sau H³) al invenției, administrarea acestuia parenteral într-o doză detectabilă (de exemplu, mai mare decît aproximativ 0,5 mg/kg) la un animal, cum ar fi șobolan, șoarece, cobai, maimuță sau la om, care să permită suficient timp pentru producerea metabolismului (de obicei, aproximativ 30 de secunde la 30 de ore) și izolarea produselor de conversie din urină, sînge sau alte probe biologice. Aceste produse sunt ușor de izolat, deoarece acestea sunt etichetate (altele sunt izolate prin utilizarea anticorpilor capabili de a lega 55 epitopii care supraviețuiesc în metabolit). Structurile metabolitului sunt determinate în mod convențional, de exemplu, prin analiza SM sau RNM. În general, analiza metaboliților se face în același mod ca și în studiile convenționale privind metabolismul medicamentului bine cunoscute persoanelor care lucrează în domeniu. Produsele de conversie, atît timp cît ele nu se găsesc altfel *in vivo*, sunt utile în teste de diagnostic

pentru dozarea terapeutică a compușilor invenției chiar dacă acestea nu posedă activitate inhibitoare a VHC proprie.

Metodele pentru determinarea stabilității compușilor în secrețiile gastrointestinale surogate sunt cunoscute.

5 Metode exemplare de preparare a compușilor

Invenția se referă de asemenea la metodele de preparare a compozițiilor prezentei invenții. Compozițiile sunt preparate prin oricare dintre metodele aplicabile ale sintezei organice. Multe astfel de metode sunt bine cunoscute în domeniu. Cu toate acestea, multe dintre metodele cunoscute sunt elaborate în Compendium of Organic Synthetic Methods [30], [31], [32], [33], [34], [35], precum și [36], [37]. Alte metode adecvate pentru prepararea compușilor invenției sunt descrise în cererea de brevet internațională [38].

O serie de metode exemplare pentru prepararea compozițiilor invenției este prevăzută în schemele și exemplele de mai jos. Aceste metode sunt destinate ilustrării naturii unor astfel de preparate și nu au intenția de a limita scopul metodelor aplicabile.

15 În general, condițiile de reacție, cum ar fi temperatura, durata reacției, solvenții, procedurile de tratare și altele asemenea, vor fi cele comune în domeniu pentru efectuarea reacției speciale. Materialul de referință citat, împreună cu materialul citat aici, conține descrieri detaliate ale acestor condiții. De obicei temperaturile vor fi de la -100°C până la 200°C, solvenții vor fi aprotici sau protici, iar duratele reacției vor fi de la 10 secunde până la 10 zile. Tratarea de obicei include călirea oricăror reactivi nereacționați urmată de separarea între un sistem de apă/strat organic (extracția) și separarea stratului care conține produsul.

25 Oxidarea și reducerea reacțiilor sunt de obicei efectuate la temperaturi apropiate de temperatura camerei (aproximativ 20°C), cu toate că pentru reducerea cu hidruură metalică temperatura este redusă frecvent la 0°C până la -100°C, solvenții sunt de obicei aprotici pentru reduceri și pot fi fie protici sau aprotici pentru oxidare. Durata reacției sunt ajustate pentru a atinge conversiile dorite.

30 Reacțiile de condensare sunt de obicei efectuate la temperaturi apropiate de temperatura camerei, deși pentru neechilibrare, temperaturile reduse (de la 0°C până la -100°C) ale condensărilor controlate cinetic sunt, de asemenea, comune. Solvenții pot fi protici (comun în echilibrarea reacțiilor) sau aprotici (comun în reacții controlate cinetic).

35 Metodele sintetice standard, cum ar fi îndepărtarea azeotropică a produselor reacției și utilizarea condițiilor de reacție anhidre (de exemplu, medii de gaz inert) sunt comune în domeniu și se aplică atunci când este cazul.

40 Termenii „tratat”, „tratare”, „tratament” și altele asemenea, atunci când sunt utilizați în legătură cu o operațiune sintetică chimică, înseamnă contactarea, amestecarea, reacționând, permițând să reacționeze, aducerea în contact, precum și alți termeni comuni în domeniu pentru a indica faptul că una sau mai multe entități chimice este tratată în așa fel încât să se convertească în unul sau mai multe alte entități chimice. Aceasta înseamnă că „tratarea unui compus cu compusul doi” este sinonim cu „permiterea compusului unu să intre în reacție cu compusul doi”, „contactarea compusului unu cu compusul doi”, „reacția compusului unu cu compusul doi” și alte expresii comune în domeniul sintezei organice pentru a indica în mod rezonabil că compusul unu a fost „tratat”, „a intrat în reacție”, „a permis să intre în reacție” etc., cu compusul doi. De exemplu, tratarea indică modul rezonabil și uzual în care substanțele chimice organice au voie să intre în reacție. Concentrațiile normale (de la 0,01M până la 10M, precis de la 0,1M până la 1M), temperaturile (de la -100°C până la 250°C, precis de la -78°C până la 150°C, mai precis de la

50 -78°C până la 100°C, încă mai precis 0°C până la 100°C), vase de reacție (de obicei de sticlă, plastic, metal), solvenți, presiuni, atmosfere (de obicei aer pentru reacții insensibile cu oxigen și apă sau azot sau argon pentru sensibile cu oxigen sau apă) etc., sunt destinate cu excepția cazului în care se indică altfel. Cunoștințele de reacții similare, cunoscute în domeniul sintezei organice, se utilizează în selectarea condițiilor și aparatelor pentru „tratare” într-un proces dat. În special, un specialist în domeniul sintezei organice selectează condițiile și aparatele în mod rezonabil pentru a efectua cu succes reacțiile chimice din procesele descrise pe baza cunoștințelor în domeniu.

Modificările fiecărei dintre schemele exemplare și în Exemple (denumite în continuare „scheme exemplare”) conduce la diferiți analogi ai materialelor exemplare specifice. Citatele de mai sus care descriu metodele adecvate de sinteză organică se aplică pentru astfel de modificări.

- 5 În fiecare dintre schemele exemplare poate fi avantajoasă separarea produselor reacției unul de la altul și/sau de la materialele inițiale. Produsele dorite a fiecărei etape sau serii de etape sunt separate și/sau purificate (în continuare separate) la gradul dorit de omogenitate prin metodele comune în domeniu. În mod tipic, aceste separări implică extracția multifazică, cristalizarea dintr-un solvent sau un amestec de solvenți, 10 distilarea, sublimarea sau cromatografia. Cromatografia poate implica orice număr de metode, inclusiv, de exemplu: în fază inversă și fază normală; excluziunea sterică, schimbul ionic; presiunea ridicată, medie și joasă; metodele și aparatele de cromatografie în fază lichidă; analiticul cu scară mică; patul mobil simulat (PMS) și cromatografia în strat subțire sau gros preparativă, precum și tehnicile cromatografiei 15 rapide la scară mică în strat subțire.

- O altă clasă de metode de separare implică tratarea unui amestec cu un reactiv ales pentru a lega la sau separa altfel un produs dorit, o materie primă nereacționată, reacția prin produs sau altele asemenea. Astfel de reactivi includ adsorbanți sau absorbânți, cum ar fi cărbune activ, site-uri moleculare, medii cu schimb de ioni sau altele 20 asemenea. Alternativ, reactivii pot fi acizi în cazul unui material de bază, baze în cazul unui material acid, reactivi de legare, cum ar fi anticorpi, proteine de legare, chelatori selectivi, cum ar fi eteri macrociclici, reactivi lichid/lichid de extragere a ionilor (LIX) sau altele asemenea.

- Selecția unor metode adecvate de separare depinde de natura materialelor implicate. De exemplu, punctul de fierbere și greutatea moleculară în distilare și sublimare, 25 prezența sau absența unor grupări funcționale polare în cromatografie, stabilitatea materialelor în medii acide și bazice în extracția multifazică și altele asemenea. Un specialist în domeniu va aplica tehnici cel mai probabil pentru a atinge separarea dorită.

- Un singur stereoizomer, de exemplu, un enantiomer, substanțial liber de stereoizomerul său poate fi obținut prin rezoluția amestecului racemic folosind o metodă cum ar fi formarea diastereomerilor utilizând agenți de rezolvare optic activi [39]. Amestecurile racemice ale compușilor chirali ai invenției pot fi separate și izolate prin orice metodă adecvată, inclusiv: (1) formarea sărurilor diastereomere ionice cu compuși chirali și separarea prin cristalizare fracționată sau alte metode, (2) formarea compușilor 30 diastereomeri cu reactivi de derivatizare chirali, separarea diastereomerilor și conversia în stereoizomeri puri, și (3) separarea stereoizomerilor puri sau îmbogățiti direct în condiții chirale.

- Conform metodei (1), sărurile diastereomerice pot fi formate prin reacția bazelor pure enantiomeric chirale precum brucina, chinina, efedrina, stricnină, α -metil- β -feniletilamină (amfetamina) și altele asemenea, cu compuși asimetrici care poartă 40 funcționalitate acidă, cum ar fi acidul carboxilic și acidul sulfonic. Sărurile diastereomerice pot fi induse pentru a separa prin cristalizare fracționată sau cromatografie ionică. Pentru separarea izomerilor optici ai compușilor amino, adăugarea acizilor carboxilici sau sulfonici chirali, cum ar fi acidul camforsulfonic, acidul tartric, 45 acidul mandelic sau acidul lactic poate duce la formarea sărurilor diastereomerice.

- Alternativ, prin metoda (2), substratul care urmează să fie rezolvat este reacționat cu un enantiomer al unui compus chiral pentru a forma o pereche diastereomerică [40]. Compușii diastereomerici pot fi formați prin reacția compușilor asimetrici cu reactivi de derivatizare puri enantiomeric chirali, cum ar fi derivații mentilului, urmată de separarea 50 diastereomerilor și hidroliză pentru a obține un substrat liber îmbogățit enantiomeric. O metodă de determinare a purității optice implică producerea esterilor chirali, cum ar fi un mentil ester, de exemplu, (-) mentil cloroformiat în prezența unei baze, sau un ester Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetat [41], a amestecului racemic, și analiza spectrului RMN pentru prezența celor doi diastereomeri atropisomerici. Diastereomerii stabili ai compușilor atropisomerici pot fi separați și izolați prin cromatografia în fază 55 inversă și normală pe baza unor metode de separare a naftil-izochinolinelor atropisomerice [42]. Prin metoda (3), un amestec racemic de doi enantiomeri poate fi separat prin cromatografie folosind o fază staționară chirală [43]. Enantiomerii îmbogățiti sau purificați se pot distinge prin metodele utilizate pentru a distinge alte

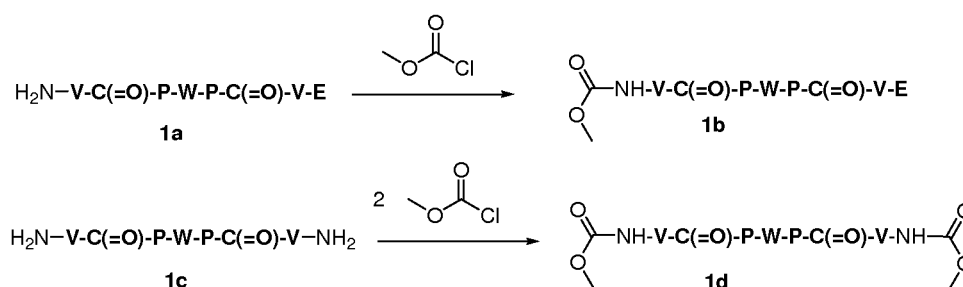
molecule chirale cu atomi de carbon asimetrici, cum ar fi rotația optică și dicroismul circular.

Scheme și exemple

Aspectele generale ale acestor metode exemplare sunt descrise mai jos și în Exemple. Fiecare dintre produsele următoarelor procese este opțional separat, izolat și/sau purificat înainte de utilizarea sa în procesele ulterioare.

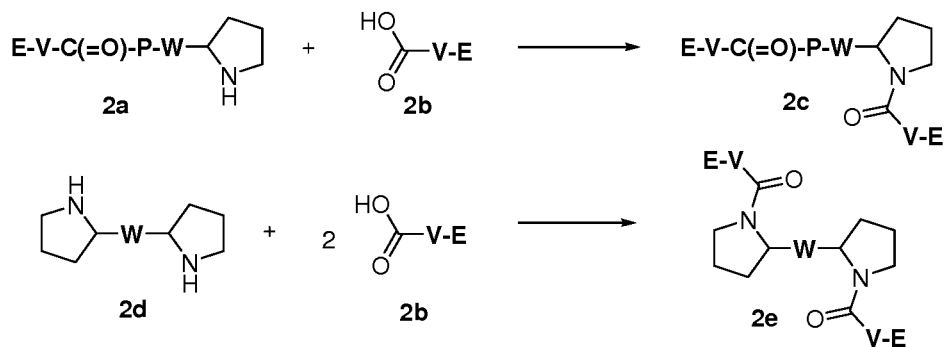
O serie de metode exemplare pentru prepararea unor compuși ai invenției este prevăzută aici, de exemplu, în exemplele de mai jos. Aceste metode sunt destinate pentru a ilustra natura unor astfel de preparate și nu au intenția de a limita scopul metodelor aplicabile. Anumiți compuși ai invenției pot fi utilizați ca intermediari pentru prepararea altor compuși ai invenției. În metodele exemplare descrise aici, fragmentul **E-V** poate, de asemenea, fi scris ca **R9**-. PG reprezintă o grupă protectoare comună pentru grupa funcțională dată care este atașată. Instalarea și îndepărtarea grupării protectoare poate fi realizată folosind metode standard, cum ar fi cele descrise în [44].

Schema 1. Sinteza reprezentativă a **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E**

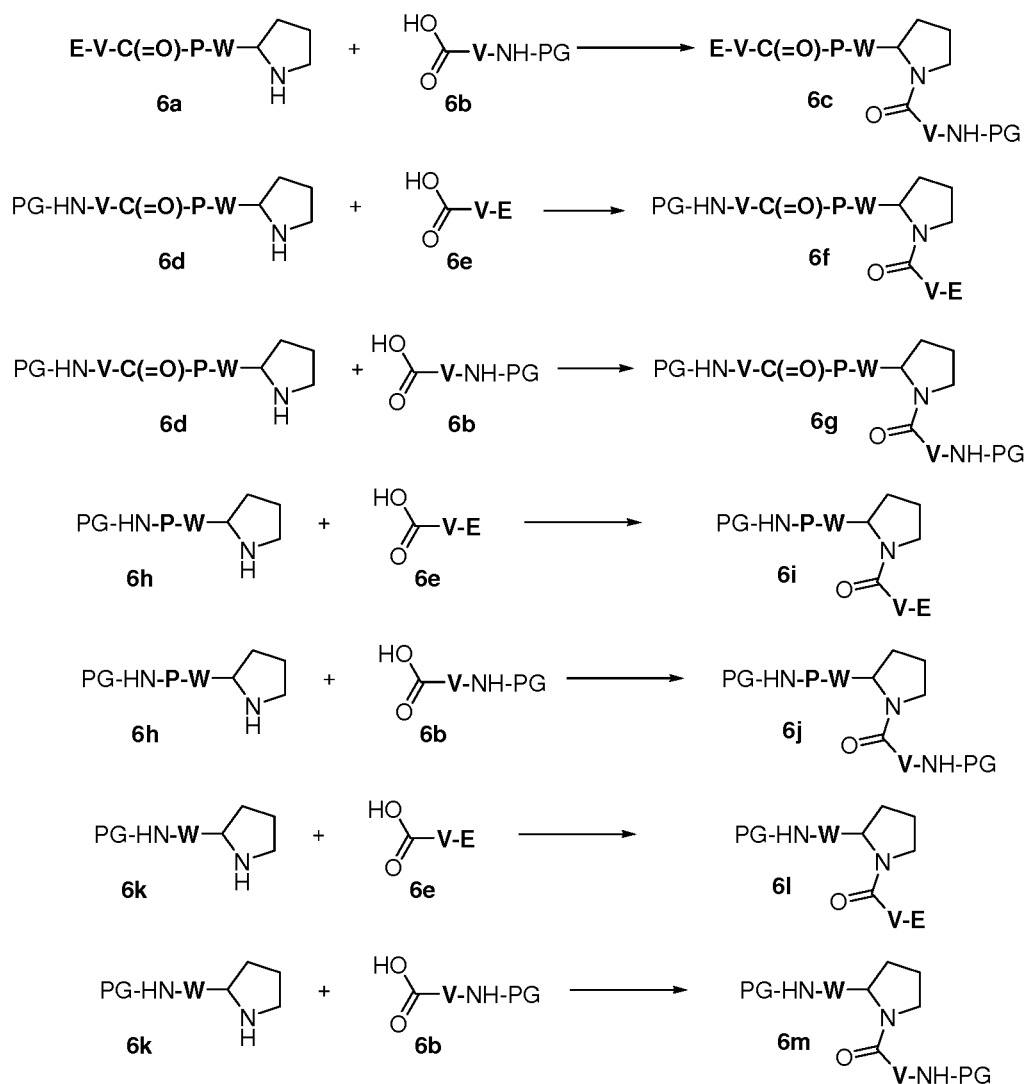


Schema 1 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, **E** reprezintă metoxycarbamilamino. Prin tratarea fie a **1a** sau **1c** cu unul sau doi echivalenți respectiv ai cloroformiatului de metil în condiții de bază (de exemplu hidroxid de sodiu) se obține molecula **1b** sau **1d**.

Schema 2. Sinteza reprezentativă a **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E**



Schema 2 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, **P** reprezintă pirolidină. Cuplarea aminei **2a** cu acidul **2b** se realizează cu ajutorul unui agent de cuplare a peptidei (ex. HATU) pentru a se obține **2c**. Alternativ, amina **2d** este cuplată cu doi echivalenți ai **2b** în condiții similare pentru a obține **2e**.

Schema 6. Sinteza reprezentativă a R^1 -V-C(=O)-P-R²

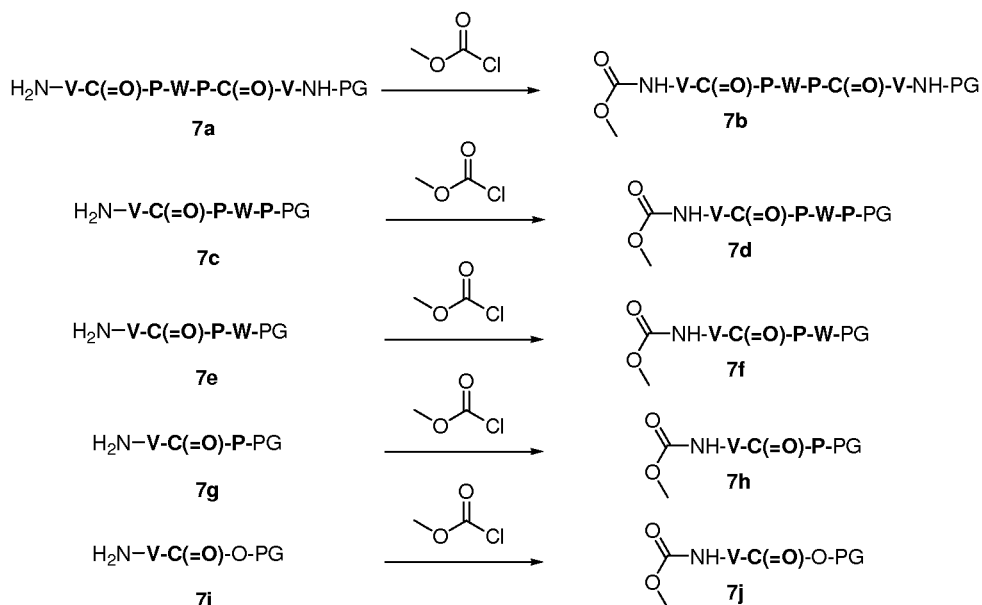
5

Schema 6 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției R^1 -V-C(=O)-P-R² în care, în scopuri ilustrative, P reprezintă pirolidină, R¹ este o grupă generică care este descrisă ca fie -E sau o grupă protectoare amino, iar R² reprezintă o grupă generică care este descrisă ca -W-P-C(=O)-V-E, -W-P-C(=O)-V-NH-PG, -W-P-NH-PG sau -W-NH-PG. Cuplarea aminei **6a** (sau **6d**, **6h**, **6k**) cu acidul **6b** sau **6e** se realizează cu ajutorul unui agent de cuplare a peptidei (ex. HATU) pentru a se obține **6c** (sau **6f**, **6g**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m**), respectiv.

15

20

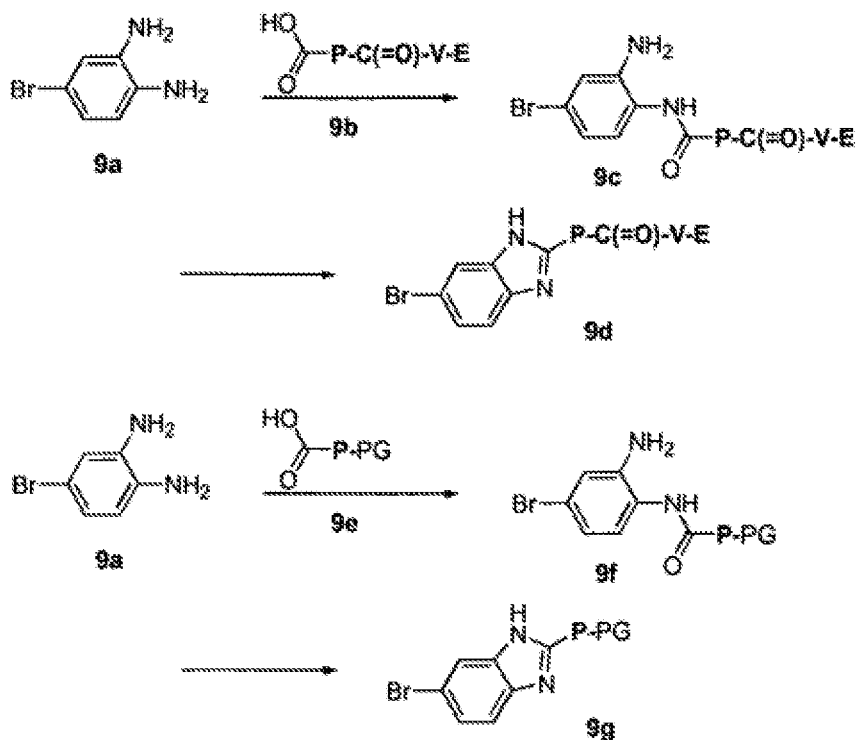
25

Schema 7. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-R¹

5

Schema 7 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-R¹** în care, în scopuri ilustrative, E reprezintă metoxycarbonilamino și R¹ este o grupă generică care este descrisă ca fie -P-W-P-C(=O)-V-NH-PG, -P-W-P-PG, -P-W-PG -PG, -P-PG sau -O-PG. Prin tratarea **7a** (sau **7c**, **7e**, **7g**, **7i**) cu cloroformiat de metil în condiții de bază (de exemplu, hidroxid de sodiu) se obține molecula **7b** (sau **7d**, **7f**, **7h**, **7j**).

10

Schema 9. Sinteza reprezentativă a R¹-P-R²

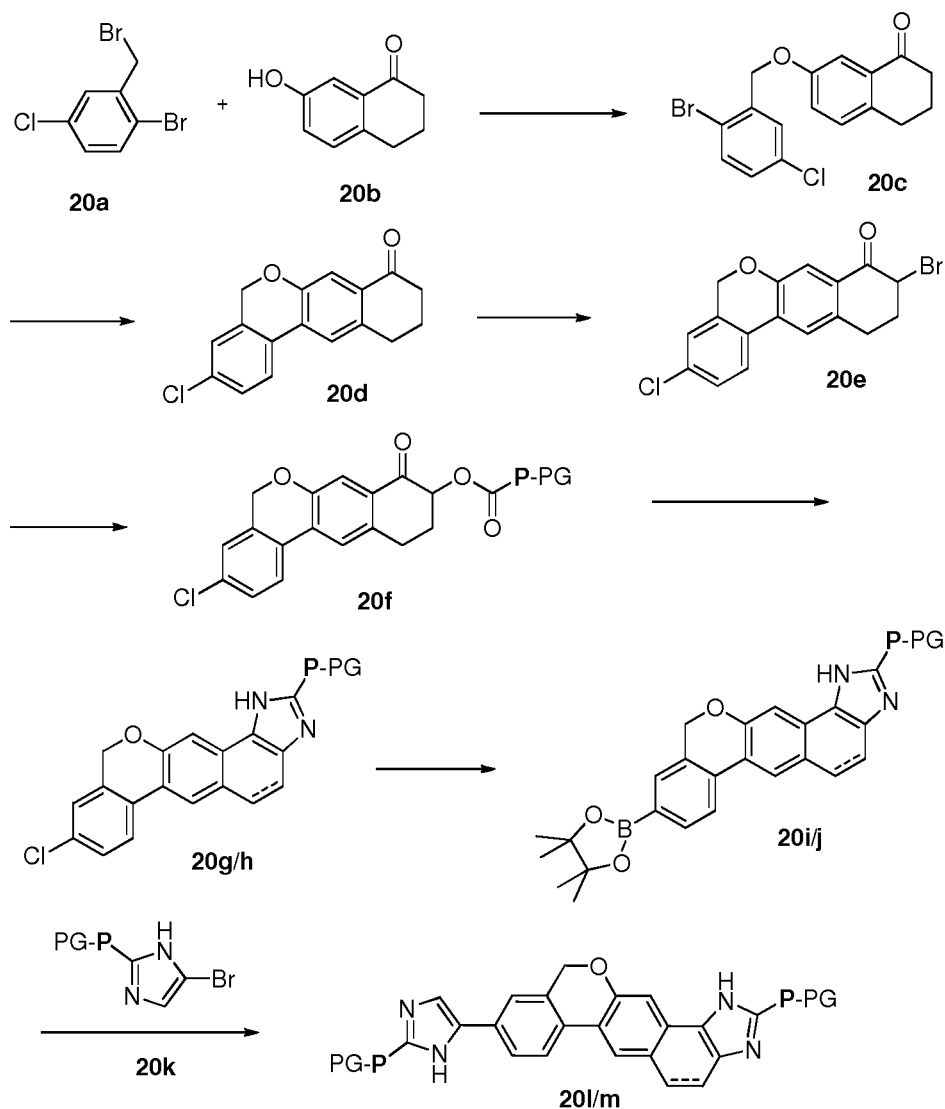
15

Schema 9 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **R¹-P-R²** în care, în scopuri ilustrative, R¹ reprezintă -C(=O)-VE sau o grupă protectoare și R² reprezintă un benzimidazol substituit. Formarea benzimidazolului se realizează prin cuplarea

acidului **9b** sau **9e** cu o arilamină **9a**, folosind un agent de cuplare a peptidei, cum ar fi HATU, pentru a se obține **9c** sau **9d**. Prin ciclizarea amidei în prezența unui acid (cum ar fi acidul acetic) se obține molecula **9d** sau **9g** ce conține benzimidazol.

Formarea benzimidazolilor multipli se efectuează în același mod, pornind de la o bis-diamină pentru a obține bis-benzimidazolul corespunzător.

Schema 20. Sinteza reprezentativă a R^1 -P-W-P- R^2



10

Schema 20 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției R^1 -P-W-P- R^2 în care, în scopuri ilustrative, R^1 și R^2 reprezintă grupe protectoare independente și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice construită prin intermediul ciclizării mediate a unui metal de tranziție. Prin alchilarea fenolului **20b** cu o bromură de alchil, cum ar fi **20a**, se obține eterul **20c**. Prin ciclizarea ciclului aromatic în prezența unui catalizator de paladiu se obține compusul **20d**. Prin tratarea **20d** cu CuBr₂ se obține α -halocetona **20e**, care oferă **20f** la adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu, Et₃N). Prin reacția **20f** cu o amină sau o sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **20g** care conține imidazol. Oxidarea **20g**, **20i** sau **20l** poate fi realizată prin încălzire în prezența MnO₂ pentru a se obține **20h**, **20j** sau **20m**, respectiv. Conversia **20g** sau **20h** cu un catalizator de paladiu, cum ar fi Pd₂dba₃ și X-Phos, și o sursă de bor, cum ar fi bis(pinacolato)dibor oferă esterul boronic **20i** sau **20j**.

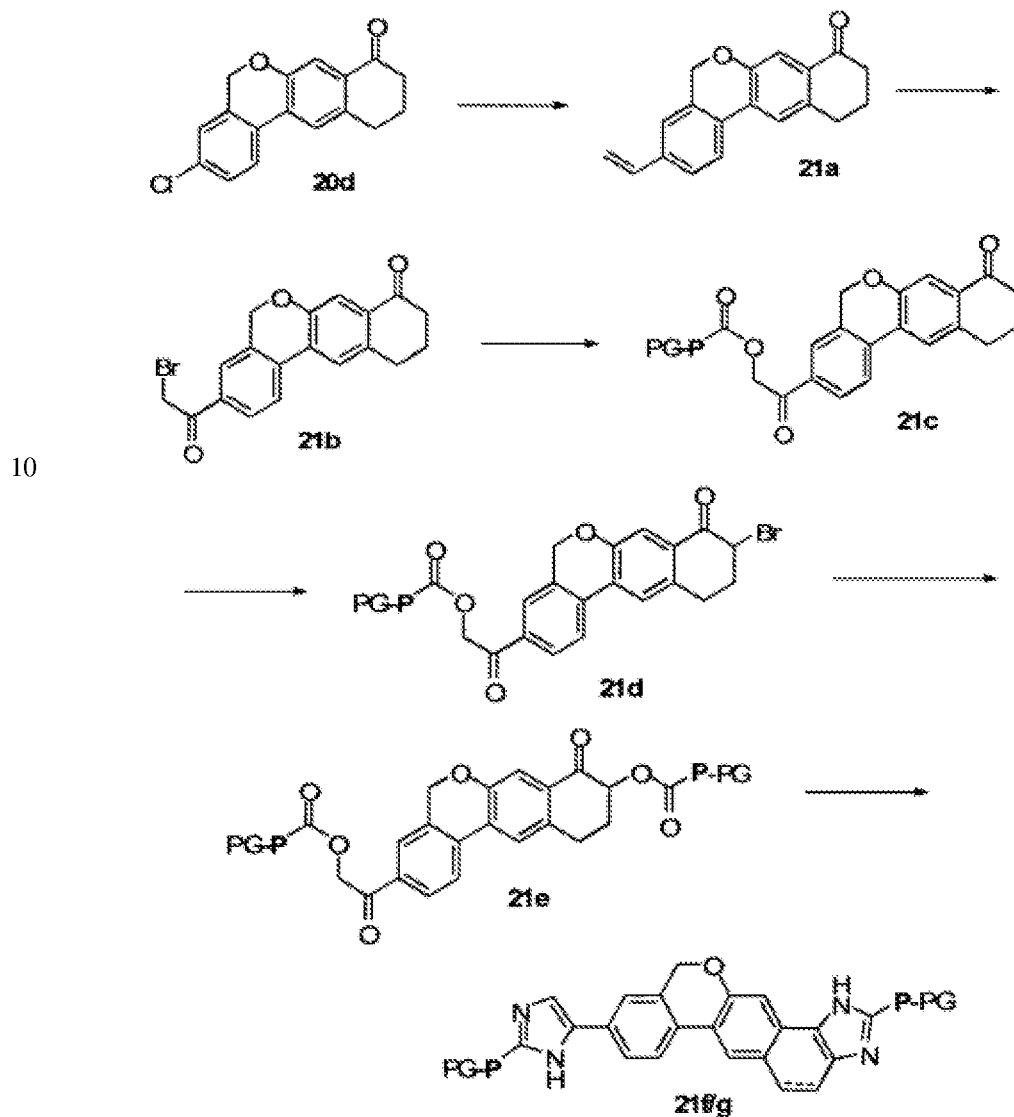
15

Esterul boronic este cuplat cu un partener de cuplare adecvat (de exemplu, **20k**) folosind un catalizator de paladiu, cum ar fi Pd(PPh₃)₄ sau PdCl₂(dppf), pentru a obține

20

- 5 **20l** sau **20m**. Pentru fiecare reacție de cuplare încrucișată mediată a metalului de tranziție, rolurile nucleofilului și electrofilului pot fi inversate pentru a obține același produs de cuplare. Alte cuplări încrucișate mediate ale metalului de tranziție care permit construirea W, dar includ parteneri și reactivi de cuplare alternativi, includ, dar nu sunt limitate la, legăturile Negishi, Kumada, Stille și Ullman. Pentru prepararea a două cicluri aromatice alternative conținând grupe W, această schemă generală poate fi aplicată prin alegerea corespunzătoare a reactivilor inițiali.

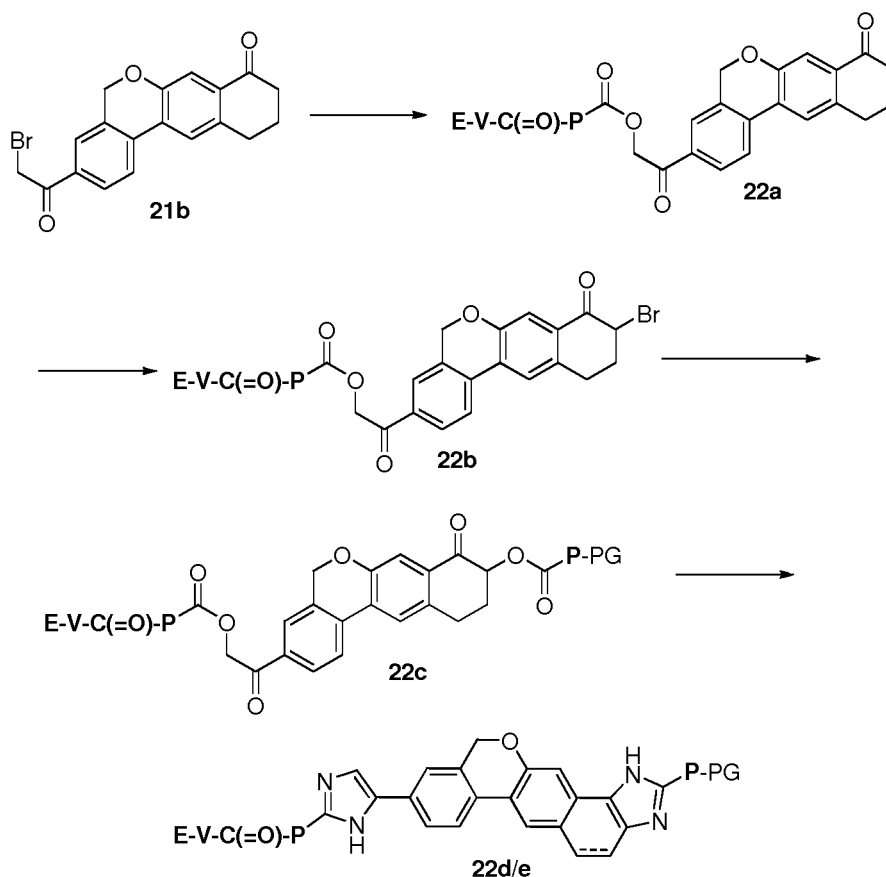
Schema 21. Sinteza reprezentativă a R^1 -P-W-P- R^2



- 15 Schema 21 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției R^1 -P-W-P- R^2 în care, în scopuri ilustrative, R^1 și R^2 reprezintă grupe protectoare independente și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice construite prin ciclizarea mediată a unui metal de tranziție. Prin tratarea **20d** cu un reactiv de vinil activat (de exemplu, viniltrifluorborat de potasiu) în prezența unui catalizator de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu și S-Phos) se obține compusul vinil **21a**. Conversia în cetonă α -halo corespunzătoare poate fi realizată prin bromurarea cu N-bromsuccinimidă, urmată de oxidarea cu MnO_2 . Deplasarea α -halo cetonei începe prin adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Bromurarea **21d** începe cu tratarea cu tribromură de piridiniu și este urmată de adăugarea unui al doilea acid în condiții de bază pentru a se obține diesterul **21e**. Prin reacția **21e** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **21f** care conține imidazol. Oxidarea **21f** poate fi realizată în prezența MnO_2 pentru a se obține **21g**.
- 20

Schema 22. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-R

5

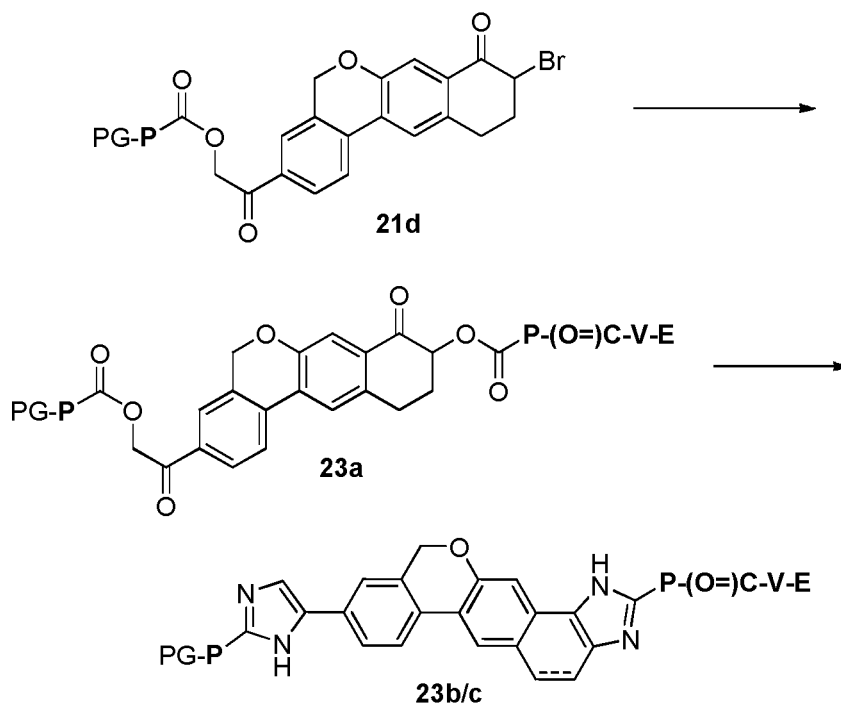


Schema 22 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Deplasarea α -halo cetonelor **21b** începe prin adăugarea unui acid, în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Bromurarea **22b** începe cu tratarea cu tribromură de piridiniu și este urmată de adăugarea unui al doilea acid în condiții de bază pentru a obține diesterul **22c**. Prin reacția **22c** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **22d** care conține imidazol. Oxidarea **22d** se poate realiza în prezența MnO_2 pentru a se obține **22e**.

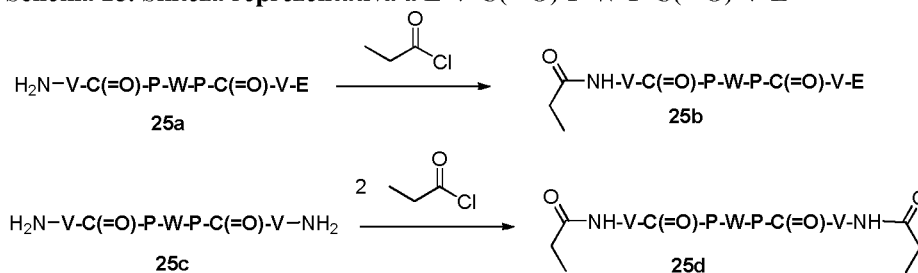
20

25

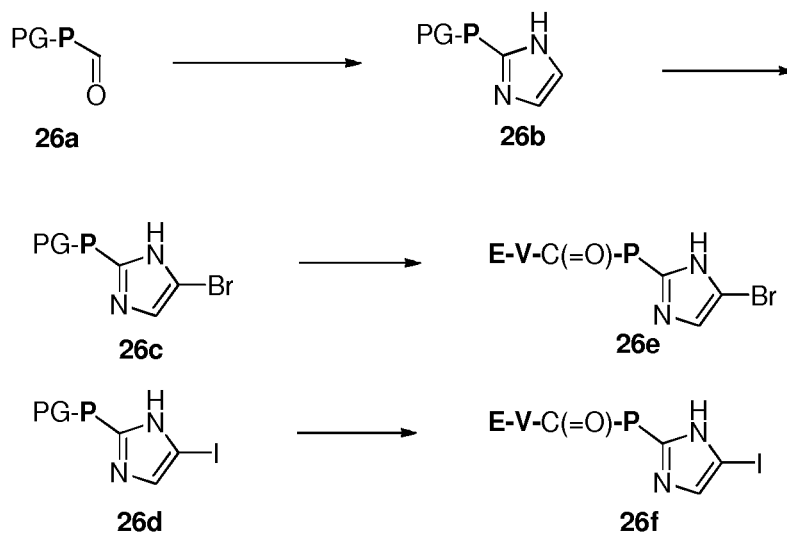
30

Schema 23. Sinteza reprezentativă a R-P-W-P-C(=O)-V-E

5 Schema 23 prezintă o sinteză generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Deplasarea α -halo cetonelelor **21d** continuă prin adăugarea unui acid, în condiții de bază (de exemplu, Et_3N). Prin reacția **23a** cu o amină sau sare de amină (de exemplu, acetat de amoniu) se obține molecula **23b** care conține imidazol. Oxidarea **23b** poate fi realizată în prezența MnO_2 pentru a se obține **23c**.

Schema 25. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E

15 Schema 25 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E** în care, în scopuri ilustrative, E reprezintă etilcarbonilamino. Prin tratarea fie a **25a** sau **25c** cu unul sau doi echivalenți respectiv ai clorurii de propionil în condiții de bază (de exemplu hidroxid de sodiu) se obține molecula **25b** sau **25d**.

Schema 26. Sinteze reprezentativă a E-V-C(=O)-P-R și R¹-P-R

5

Schema 26 prezintă o sinteză generală a unei molecule a invenției **E-V-C(=O)-P-R** și a unei molecule a invenției **R¹-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă un haloimidazol. Prin tratarea aldehidei **26a** cu glioxal în prezența hidroxidului de amoniu se obține imidazolul **26b**. Prin tratarea fie cu N-bromosuccinamidă sau iod se obține haloimidazolul corespunzător **26c** și **26d**, respectiv. Separarea de la compusul bis-haloimidazol corespunzător poate fi realizată prin HPLC preparativă. Transformarea bis-haloimidazolului în mono-haloimidazol poate fi, de asemenea, realizată prin încălzire în prezența sulfitului de sodiu. Funcționalizarea ulterioară a grupei P poate fi realizată după înlăturarea grupei protectoare și cuplarea cu un acid adecvat (E-V-C(=O)-OH).

20

25

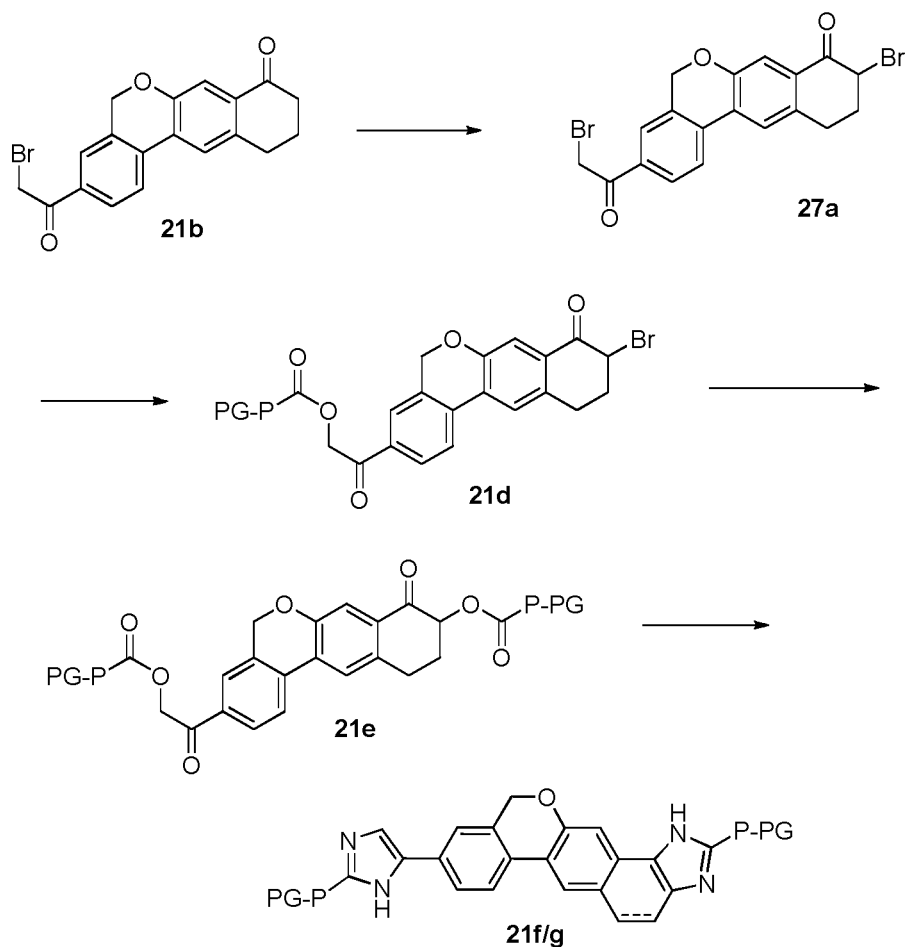
30

35

40

Schema 27. Sinteza reprezentativă a R^1 -P-W-P- R^2

5



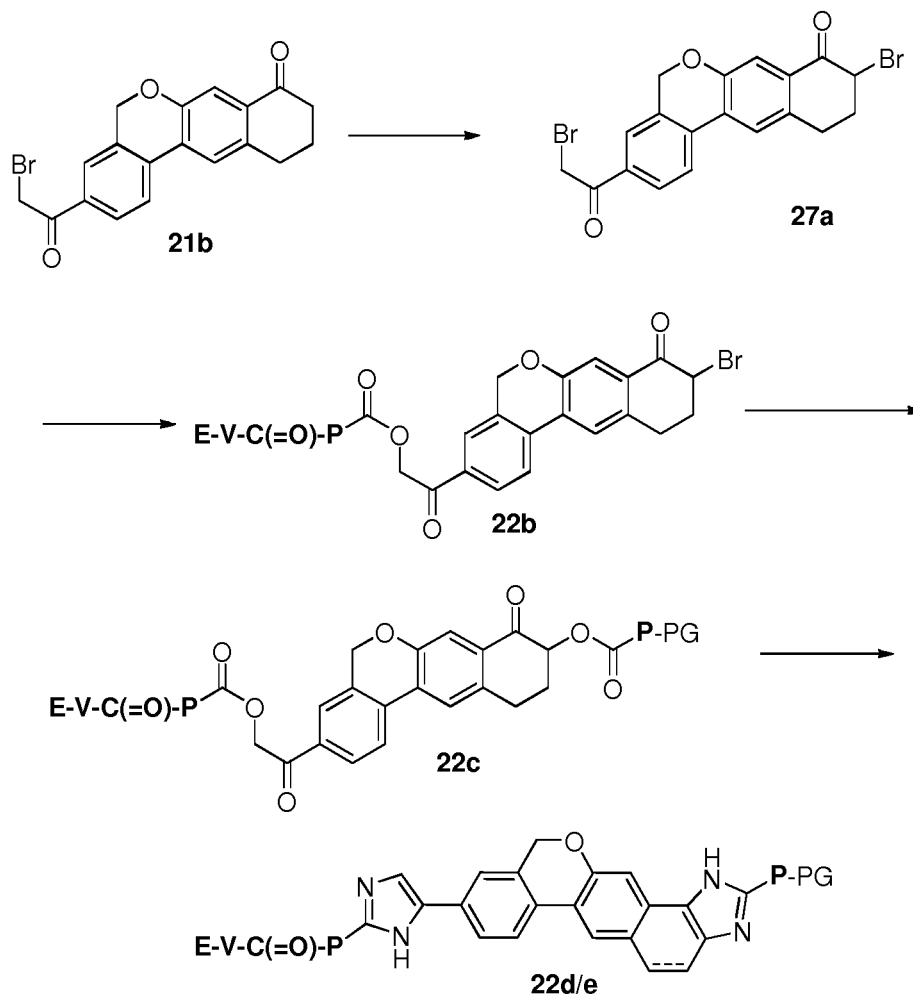
Schema 27 prezintă o sinteză generală alternativă a unui intermediar al invenției R^1 -P-W-P- R^2 în care, în scopuri ilustrative, R^1 și R^2 sunt grupe protectoare independente și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice construite printr-o ciclizare mediată a unui metal de tranziție. Prin bromurarea **21b** cu un agent de bromurare (adică tribromură de piridiniu) se obține dibromura **27a**. Deplasarea bromurii primare este urmată apoi de adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu K_2CO_3) pentru a obține **21d**. Conversia în **21f** sau **21g** poate fi realizată în conformitate cu metodele descrise în Schema 21.

20

25

Schema 28. Sinteza reprezentativă a E-V-C(=O)-P-W-P-R

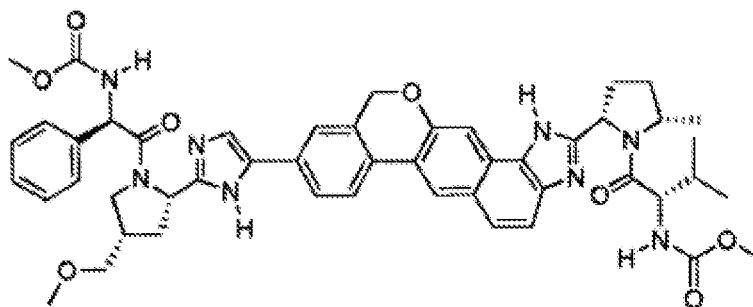
5



Schema 28 prezintă o sinteză alternativă generală a unui intermediar al invenției **E-V-C(=O)-P-W-P-R** în care, în scopuri ilustrative, R reprezintă o grupă protectoare și W reprezintă o unitate cu două cicluri aromatice. Prin bromurarea **21b** cu un agent de bromurare (adică tribromură de piridiniu) se obține dibromura **27a**. Deplasarea bromurii primare este precedată apoi de adăugarea unui acid în condiții de bază (de exemplu K_2CO_3) pentru a se obține **22d**. Transformarea în **22d** sau **22e** poate fi realizată în conformitate cu metodele descrise în Schema 22.

15 Variante de realizare specifice

Intr-o variantă de realizare invenția prevede un compus care are formula:



sau o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia.

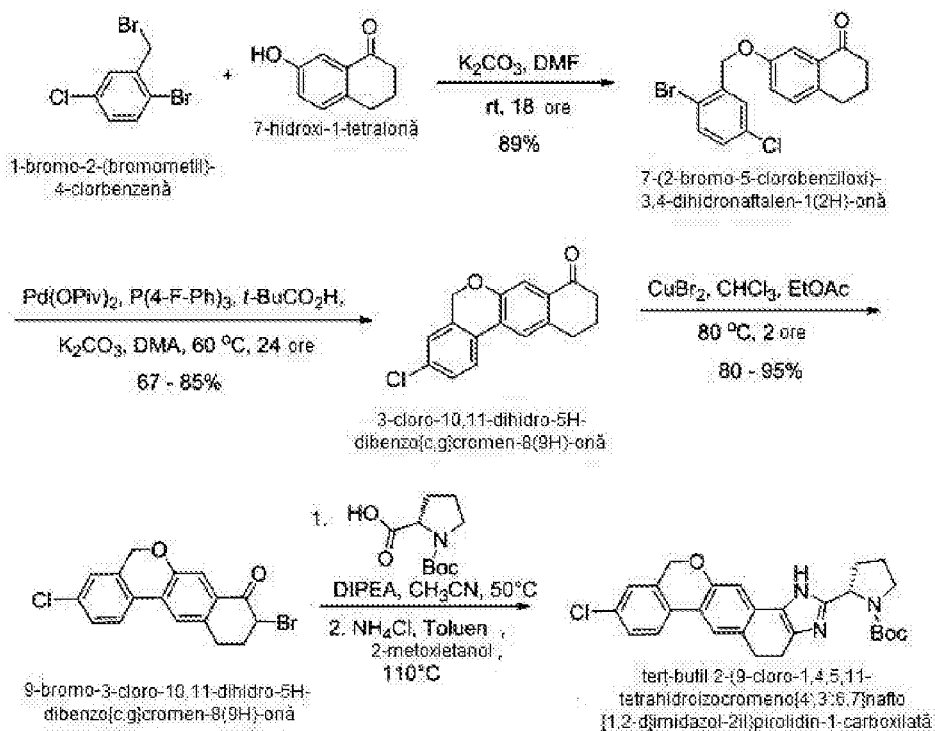
Invenția este în continuare ilustrată prin următoarele Exemple nelimitative. Următoarele abrevieri sunt folosite în descrierea invenției, inclusiv în Exemple.

(aq)	Apos
(g)	Gazos
(s)	Solid
°C	Grade Celsius
Ac	Acetat
ACN	Acetonitril
apprx	Approximativ
Bis-pinB/(Bpin) ₂ /(pinB) ₂	Bis(pinacolato)dibor
BOC/Boc	tert-Butoxicarbonil
calc'd	Calculat
CC ₅₀	50% Concentrație a citotoxicității
COMU	1-[(1-(Ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi)dimetilaminomorfolino)] uroni hexafluorofosfat
d	Dublet
dba	dibenzalacetonă
DCM	Diclorometan
dd	Dublet de dublete
ddd	Dublet de dublet de dublete
DIPEA/DIEA	N,N-Diizopropiletilamină
DMA	N,N-Dimetilacetamidă
DMAP	4-Dimetilaminopiridină
DME	Dimetoxietan
DMEM	Mediul esențial minimal al lui Eagle
DMF	Dimetilformamidă
DMSO/dmsO	Dimetilsulfoxidă
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil) ferocen
dt	Dublet de triplete
CE ₅₀	Semiconcentrație maximală efectivă
IEP	Ionizare prin electropulverizare
Et	Etil
ext.	Externă
SFB	Ser fetal bovin
g	Gram
HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametil uroni hexafluorofosfat Metanaminu
HPLC	Cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță
hr/h	Oră
Hz	Herț
J	Constantă de cuplare (legătură)
SMCL	Spectrometrie de masă a cromatografiei în fază lichidă
M	Molar
m	Multiplu
m/z	Masă pentru încărcare
M+	Punct material
Me	Metil
mg	Miligram
MHz	Megaherț
min	Minută
mL	Mililitru
mmol	Milimol
Moc	Metoxicarbonil

MS	Spectrometrie de masă
MTBE	Metil tert-butil eter
N	Normal
NADPH	Nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat
NBS	N-Bromosuccinimidă
NMM	N-Metilmorfolină
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
o/n	Peste noapte
Papp	Permeabilitate aparentă
PBS	Sistem tampon fosfatic
Pd/C	Paladiu pe carbon
F	Fenil
Fg/FGli	Fenilglicină
Piv	Pivalat
Pro	Prolină
pir	Piridină
cv	Cvartet
cvd	Cvartet de dublete
cant	Cantitativ
cvint	Cvintet
tc/TC	Temperatura camerei
s	Singlet
SFos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
t	Triplet
t-Bu	tert-Butil
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidină-1-il)oxil
Tf	Trifluorometansulfonat
ATF	Acid trifluoroacetic
THF	Tetrahidrofuran
Tr	Treonină
CSS	Cromatografie în strat subțire
tol.	Toluen
UV	Ultraviolet
Val	Valină
w/v	Greutate per volum
w/w	Greutate per greutate
X-Fos/XPOS/Xfos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil
δ	Deplasare chimică
μg	Microgram
μL	Microlitru

EXEMPLE
Exemplul LQ

5



10

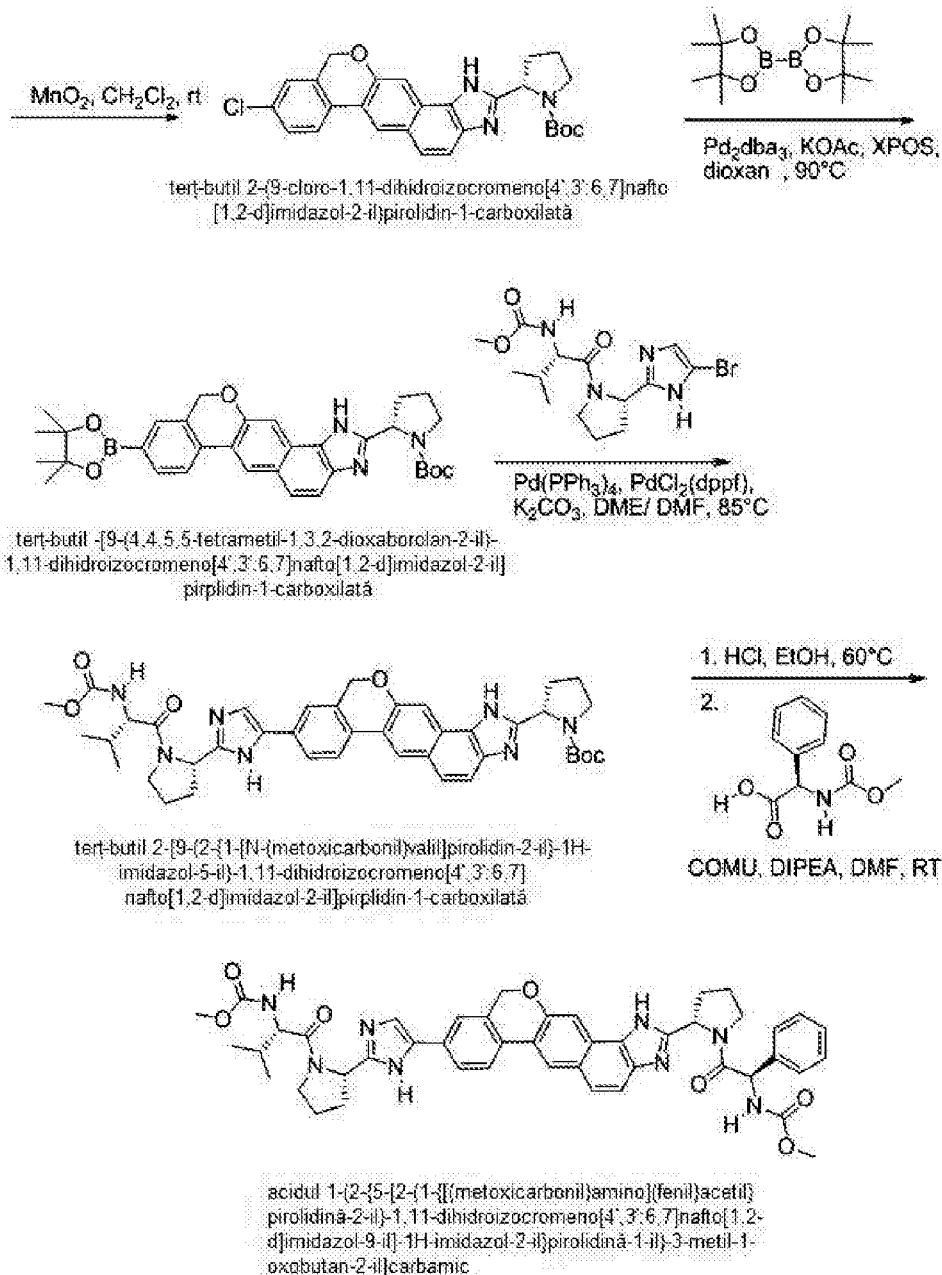
15

20

25

30

35



5 7-(2-bromo-5-clorbenziloxi)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona

La o soluție agitată de 7-hidroxi-1-tetralonă (13,9 g, 85,7 mmol) și 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorbenzen (25,6 g, 90,0 mmol) în dimetilformamidă (850 mL) se adaugă carbonat de potasiu (24 g, 172 mmol). Produsul reacției se agită în atmosferă de argon, timp de 18 ore, apoi se diluează cu acetat de etil (1 L). Straturile organice se spală de trei ori cu apă și o dată cu soluție salină. Stratul organic se usucă apoi cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează. La uleiul rezultat se adaugă metanol (500 mL) și suspensia se agită timp de treizeci de minute. 7-(2-bromo-5-clorbenziloxi)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona (27,8 g, randamentul este de 89%) se izolează prin filtrare.

10 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona

Intr-un flacon de 1 L conținând pivalat de paladiu(II) (1,18 g, 3,8 mmol), tri(4-fluorofenil)fosfină (1,20 g, 3,8 mmol), acid pivalic (2,33 g, 22,8 mmol) și carbonat de potasiu (31,8 g, 228 mmol) se adaugă o soluție de 7-(2-bromo-5-clorbenziloxi)-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-onă (27,8 g, 76,2 mmol) în dimetiacetamidă (380 mL).

Flaconul se evacuează și se umple din nou cu argon de 5 ori și apoi se agită în atmosferă de argon la temperatura de 60°C timp de 24 ore. Produsul reacției se răcește la temperatura camerei și se diluează cu MTBE și apă. Amestecul bifazic rezultat se agită timp de 3 ore și se filtrează prin Celită, apoi se clătește cu MTBE. Stratul organic al filtratului se separă și apoi se spală de două ori cu apă și o dată cu soluție salină. Straturile organice se usucă apoi cu sulfat de magneziu, se filtrează, se concentrează și se purifică prin cromatografie rapidă pe coloană (Hexani/DCM) pentru a obține 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona (14,4 g, randamentul este de 67%) sub forma unui solid alb-cenușiu.

9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona

La un amestec de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-onă (14,8 g, 52 mmol) în cloroform (50 mL) și acetat de etil (50 mL) se adaugă bromură cupru(II) (24,3 g, 104 mmol). Produsul reacției se încălzește până la temperatura de 80°C timp de 2 ore și apoi se răcește la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan și se spală de două ori cu o soluție 5:1 de clorură de sodiu saturată apoasă și hidroxid de amoniu apos (~ 38%), și se spală o dată cu apă. Stratul organic se usucă cu sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează pentru a se obține 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c, g]cromeno-8(9H)-ona (18,5 g, randamentul este de > 95 %); puritatea de > 95%.

Notă: Această reacție nu întotdeauna este curată. Uneori există o supra-bromurare, iar uneori există materie primă semnificativă. Aceste impurități pot fi îndepărtate prin cromatografie rapidă pe coloană.

tert-Butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de acid (1R)-2-(tert-butoxicarbonil)ciclopentancarboxilic (10,17 g, 47,25 mmol) și 9-bromo-3-cloro-10,11-dihidro-6H-nafto[2,3-c]cromeno-8(9H)-onă (5,7 mg, 15,7 mmol) în acetonitril (50 mL) se adaugă diizopropiletilamină (11,11 mL, 64 mmol). Produsul reacției se agită la temperatura de 50°C timp de 4 ore și apoi se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul brut rezultat se purifică prin cromatografie rapidă obținându-se (2S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-nafto[c, g]cromen-9-il)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (4,52 g, 58%). La o soluție de (2S)-1-tert-butil 2-(3-cloro-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-6H-nafto [2,3-c]cromen-9-il)pirolidină-1,2-dicarboxilat (3,27 mg, 6,56 mmol) într-un amestec de toluen (11 mL) și 2-metoxietanol (0,7 mL) se adaugă acetat de amoniu (5,06 g, 65,6 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 110°C timp de 3 ore, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,95 g, 61%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₇H₂₈ClN₃O₃42: 477,98; observat [M+1]⁺: 478,47

tert-Butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilatul

La o soluție de tert-butil 2-(9-cloro-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (1,9 g, 3,96 mmol) în diclormetan (35 mL) se adaugă oxid de mangan(IV) (17 g, 198 mmol). Amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3': 6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)pirolidină-1-carboxilatul (1,52 g, 81%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₂₇H₂₆ClN₃O₃42: 475,9; observat [M+1]⁺: 476,45.

tert-Butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul

Un amestec degazat de tert-butil 2-(9-cloro-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-pirolidină-1-carboxilat (1,52 g, 3,17 mmol), bis(pinacolato)bor (1,21 g, 4,75 mmol), acetat de potasiu (934 mg, 9,52 mmol), tris(dibenzilidenacetona)paladiu (116 mg, 0,13 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (121 mg, 0,08 mmol) în 1,4-dioxan (16 ml) se încălzește

până la temperatura de 90°C timp de 1,5 oră, se răcește la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (1,7 g, 94%)

tert-Butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxylatul

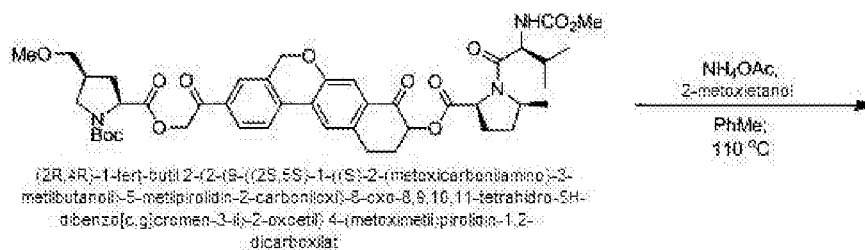
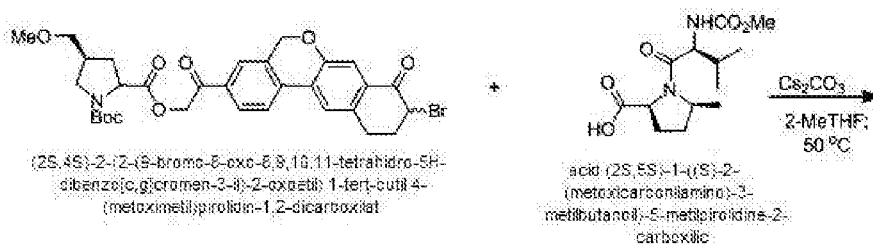
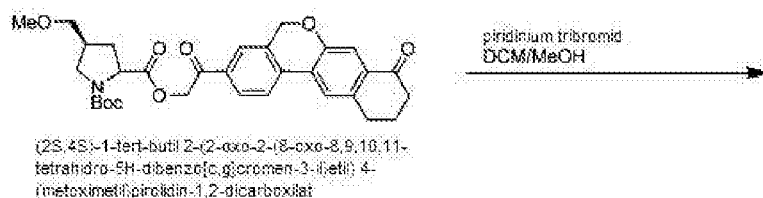
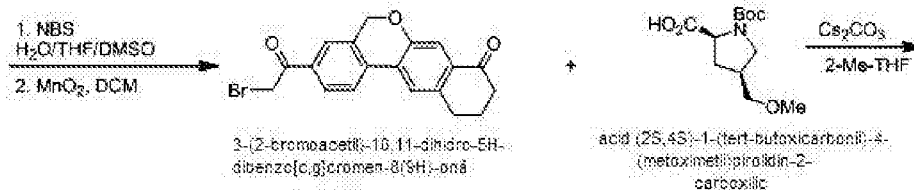
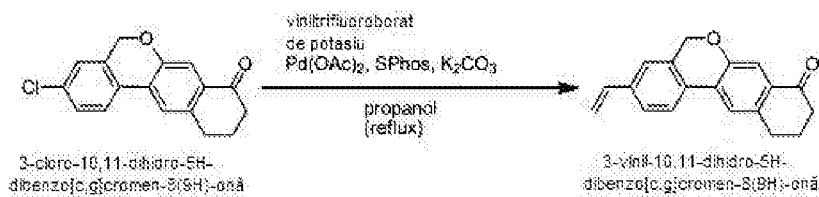
La o soluție de metil (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamate (1,48 g, 3,97 mmol), tert-butil 2-[9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (1,88 g, 1,48 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (191 mg, 0,16 mmol) și dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (242 mg, 0,33 mmol) într-un amestec de 1,2-dimetoxietan (37,0 mL) și dimetilformamidă (6 mL) se adaugă o soluție de carbonat de potasiu (2M în apă, 5 mL, 9,93 mmol). Amestecul rezultat se degazează și apoi se încălzește până la temperatură de 85°C în atmosferă de argon, timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil. Straturile organice se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul brut se purifică prin cromatografie rapidă, obținându-se tert-butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilatul (1,45 mg, 59%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6$ 733.86; observat $[\text{M}+1]^+$: 734.87.

Acidul [1-(2-{5-[2-(1-{[(Metoxycarbonil)amino](fenil)acetil]pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic

O soluție de tert-butil 2-[9-(2-{1-[N-(metoxycarbonil)valil]pirolidină-2-il}-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il]pirolidină-1-carboxilat (462 mg, 0,63 mmol), etanol (6 mL) și acid clorhidric concentrat (2 mL) se încălzește până la temperatura de 60°C timp de 1 oră. Produsul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DCM (6 mL). Soluția dată se concentrează și la acest material se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonilamino)-2-fenilacetic (172 mg, 0,82 mmol) și COMU (311 mg, 0,73 mmol) în DMF (6 mL). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (330 μL , 1,89 mmol). După agitare timp de 18 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină, se usucă (Na_2SO_4), se concentrează și se purifică prin HPLC în fază reversibilă (Gemini, între 15 și 45% ACN/ H_2O + 0,1% TFA). Frațiunile produsului se liofilizează pentru a obține acidul [1-(2-{5-[2-(1-{[(metoxycarbonil)amino](fenil)acetil}pirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il]-1H-imidazol-2-il}pirolidină-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamic (231 mg, 45%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$: 824.92; observat $[\text{M}+1]^+$: 826.00

Exemplul OF

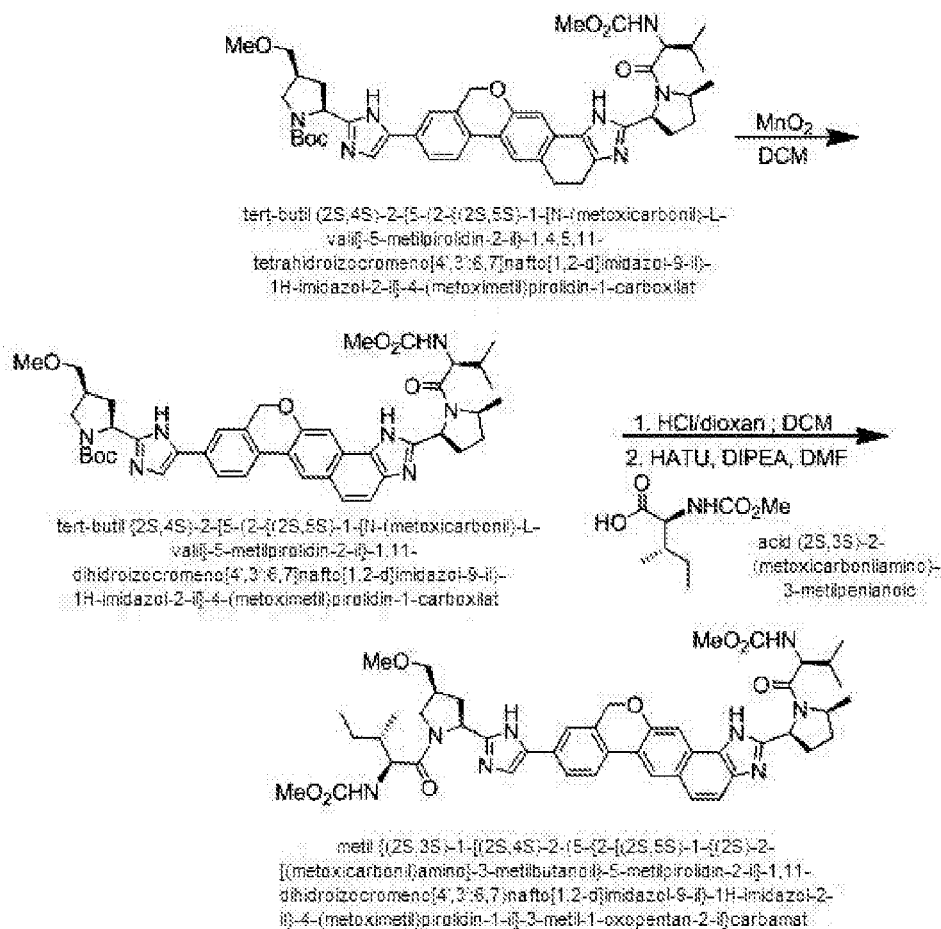
5



10

15

20



5 3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un balon de 500 ml cu fund rotund cu gat triplu uscat într-un cuptor se răcește cu Ar, apoi se încarcă cu 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (12,0 g, 42,1 mmol), viniltrifluorborat de potasiu (8,47 g, 6,32 mmol), Pd(OAc)₂ (473 mg, 2,11 mmol), SPhos (1,74 g, 4,25 mmol), K₂CO₃ (17,5 g, 126 mmol) și propanol anhidru (120 mL). Amestecul reacției se barbotează cu Ar timp de 16 min, apoi se încălzește la reflux timp de 5,5 ore. După finisare, amestecul reacției se răcește la temperatura camerei și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se suspendă în DCM, apoi se spală cu H₂O și soluție salină. Soluția organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul rezultat se purifică în continuare prin intermediul unui tampon de silice, eluând cu DCM pentru a se obține 3-vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (10,2 g, 87%).

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

3-Vinil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (9,98 g, 36,1 mmol) se dizolvă într-o soluție agitată de THF (70 mL), DMSO (70 mL) și H₂O (35 mL). NBS (6,75 g, 37,9 mmol) se adaugă într-o singură porție și amestecul reacției se agită la temperatura camerei timp de 33 min. La finisare, mediul reacției se diluează cu EtOAc și se spală de două ori cu H₂O și o dată cu soluție salină. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Bromohidrinul brut rezultat se suspendă în DCM (200 mL) și se tratează cu MnO₂ activat (62,7 g, 722 mmol). După agitare timp de 15 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se filtrează pe celită, iar reziduul se spală de mai multe ori cu DCM. Filtratul combinat (~400 mL) se tratează cu MeOH (~100 mL) și amestecul se concentrează treptat sub presiune redusă, cauzând ca materialul solid să precipite din soluție. Când volumul lichidului atinge ~200 mL, solidul se filtrează și se clătește cu MeOH. Secvența de concentrație/precipitare/filtrare/clătire se efectuează încă de 2 ori, rezultând în

colectarea a 3 culturi de pulbere de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (7,49 g, 56% peste 2 etape).

(4S)-1-tert-Butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il) etil) 4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

3-(2-Bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (7,47 g, 20,1 mmol) și acid (2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)pirolidină-2-carboxilic (5,22 g, 20,1 mmol) se suspendă în 2-Me-THF (75 mL) și se tratează cu Cs₂CO₃ (3,27 g, 10,1 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se diluează cu DCM. Stratul organic se spală cu H₂O. Stratul apos se re-extrage de 2 ori cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 10% până la 50% EtOAc/DCM) pentru a obține (4S)-1-tert-butil-2-(2-oxo-2-(8-oxo-8, 9,10, 11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)etil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (7,73 g, 70%).

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-1-tert-butil-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

(4S)-1-tert-Butil 2-(2-oxo-2-(8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g] cromen-3-il)etil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (7,66 g, 13,9 mmol) se dizolvă într-o soluție de DCM (100 mL) și MeOH (40 mL), apoi se tratează cu tribromură de piridiniu (4,90 g, 15,3 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1,75 oră, amestecul reacției se diluează cu DCM și se spală succesiv cu 10% de HCl, soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și soluție salină. Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, iar materialul brut se folosește în continuare fără purificare ulterioară.

(2R,4R)-1-tert-Butil 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanویل)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul

(2S,4S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-1-tert-butil-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (8,76 g, 13,94 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanویل)-5-metilpirolidină-2-carboxilic (6,85 g, 23,92 mmol) în 2-Me-THF (70 mL) și Cs₂CO₃ (3,63 g, 11,15 mmol). Amestecul reacției agitat se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 20 de ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală cu H₂O și soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/AcOEt) pentru a se obține (2R, R)-1-tert-butil-2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanویل)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilatul (10,47 g, 90%).

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

(2R,4R)-1-tert-Butil 2-(2-(9-((2S,5S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanویل)-5-metilpirolidină-2-carboniloxi)-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil)-4-(metoximetil)pirolidină-1,2-dicarboxilat (10,47 g, 12,56 mmol) și NH₄OAc (50.9 g, 660 mmol) se suspendă într-o soluție de 10:1 PhMe/2-metoxietanol (132 mL). Amestecul reacției agitat se încălzește până la temperatura de 110°C timp de 4,5 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se diluează cu EtOAc. Faza organică se spală de 3 ori cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 30% MeOH/EtOAc) pentru a obține tert-butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (8,33 g, 84%).

tert-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il}-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul

- tert*-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,4,5,11-tetrahidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (8,33 g, 1,049 mmol) se suspendă în DCM și se adaugă într-o singură porție MnO₂ activat (55,0 g, 630 mmol). După 13 ore se adaugă MeOH (200 mL) și suspensia se filtrează pe celită. Reziduul se spală cu MeOH (600 mL), iar filtratul se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silice (de la 0% până la 45% MeOH/EtOAc) pentru a obține *tert*-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilatul (4,85 g, 58%).
- Metil {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul**
- tert*-Butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]-5-metilpirolidină-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-carboxilat (179 mg, 0,226 mmol) se dizolvă în DCM (4 mL) și se adaugă HCl (4,0 M în dioxan, 1 mL). Amestecul reacției se agită timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul rezultat se tratează cu acid (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoic (51 mg, 0,27 mmol), HATU (95 mg, 0,25 mmol), DMF (2 mL) și DIPEA (0,39 mL, 2,3 mmol). După agitare timp de 6 min, reacția se stinge cu H₂O, se filtrează și se purifică prin HPLC în fază inversă pentru a obține metil {(2S,3S)-1-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-5-metilpirolidină-2-il]-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidină-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il}carbamatul (116 mg, 59%). MS (ESI) *m/z* 864 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cd₃od) δ 8,57 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 21,8, 14,1 Hz, 2H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,48 (m, 2H), 5,42 – 5,12 (m, 5H), 4,34 (dd, *J* = 22,3, 13,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 7H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,95 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 42,0 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 24,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,23 – 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (dd, *J* = 13,1, 5,9 Hz, 10H).

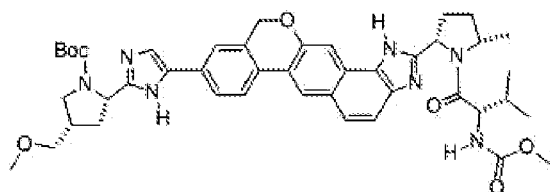
40

45

50

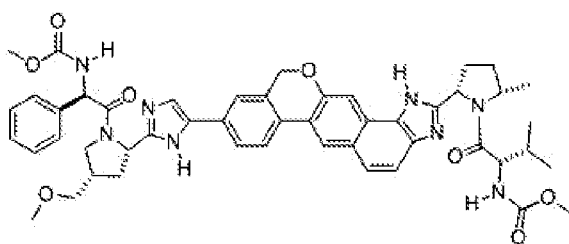
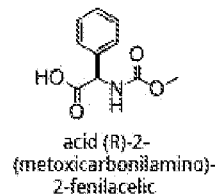
55

Exemplul PY



terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxicarbonyl)-L-valil]-5-metilpirolidin-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidin-1-carboxilat

1. HCl
2. COMU, DIPEA, DMF



metil ((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatul

5

Metil ((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatul

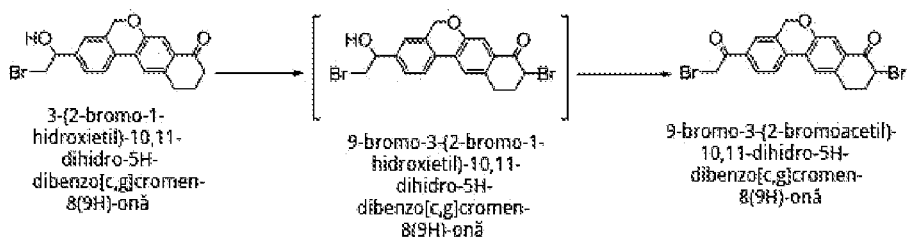
10

O soluție de terț-butil (2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(metoxycarbonyl)-L-valil]-5-metilpirolidin-2-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-9-il)-1H-imidazol-2-il]-4-(metoximetil)pirolidin-1-carboxilat (150 mg, 0,19 mmol) în 1,25 N HCl în EtOH (3 mL) se agită peste noapte, apoi se încălzește până la temperatura de 50°C timp de 3 ore. Amestecul reacției se concentrează și materialul brut se dizolvă în DMF (2 mL). La această soluție se adaugă o soluție de acid (R)-2-(metoxycarbonylamino)-2-fenilacetic (52 mg, 0,25 mmol) și COMU (90 mg, 0,21 mmol). La soluția rezultată se adaugă diizopropiletilamină (0,099 mL, 0,57 mmol). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul reacției se stinge cu 1N HCl (0,200 mL) și se purifică prin HPLC. După liofilizare, sarea de TFA se dizolvă în acetat de etil și se spală cu soluție saturată de NaHCO₃. Faza organică se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Baza liberă se dizolvă apoi în MeCN/H₂O și se liofilizează pentru a obține metil ((2S)-1-((2S,5S)-2-(9-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroizocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamatul (65 mg, 39%). LCMS-ESI⁺: calculat pentru C₄₉H₅₄N₈O₈: 882,4; [M+1]⁺ înregistrat: 884,1. Punctele diagnostice în RMN ¹H-RMN (CD₃OD): 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 – 7,01 (m, 10H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

30

35

Exemplul PY-1



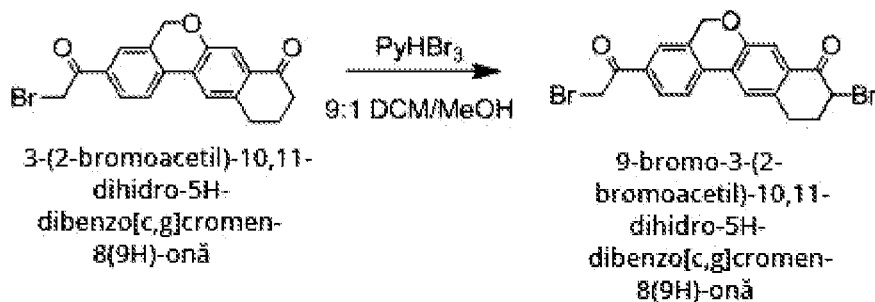
5

9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

La 3-(2-bromo-1-hidroxietyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (20,3 g, 54,4 mmol) în DCM (365 mL) se adaugă MeOH (22 mL) și tribromură de piridiniu (18,24 g, 57,0 mmol). După 2 ore, se adaugă apă (100 mL) și după o agitare scurtă straturile se separă și se colectează stratul organic inferior. Stratul organic se spală apoi cu 1M HCl (100 mL) și se colectează stratul organic inferior care conține 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, $J = 4,1, 4,1$ Hz, 1H), 3,69 – 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 2H), C-OH nu s-a observat.

La 9-bromo-3-(2-bromo-1-hidroxietyl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (aprox. 54,4 mmol) în DCM (365 mL) se adaugă bicarbonat de sodiu (5,45 g), bromură de sodiu (6,14 g), TEMPO (16,55 mg) și apă (60 mL). Soluția se răcește între 0-5°C și se adaugă înălbitor de 6% (91,5 mL). După 1 oră se adaugă alcool izopropilic (20 mL) și amestecul reacției se încălzește până la temperatura camerei. Se stopează agitația, straturile se separă, apoi se colectează și se concentrează stratul organic inferior, eliminând aproximativ 345 g de solvent. Suspensia se filtrează și reziduu se spală cu 50 mL de apă și apoi cu 50 mL de DCM (pre-răcit până la temperatura de 5°C). Produsele solide se colectează și se usucă în vid, pentru a obține 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (18,6 g, cu un randament de 76%). 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, $J = 4,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H); 100 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 190,4, 189,6, 154,2, 136,6, 134,1, 133,9, 132,9, 131,8, 129,3, 127,2, 125,6, 124,2, 123,3, 117,0, 68,1, 49,9, 31,8, 30,4, 25,5.

Exemplul PY-2



35

9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

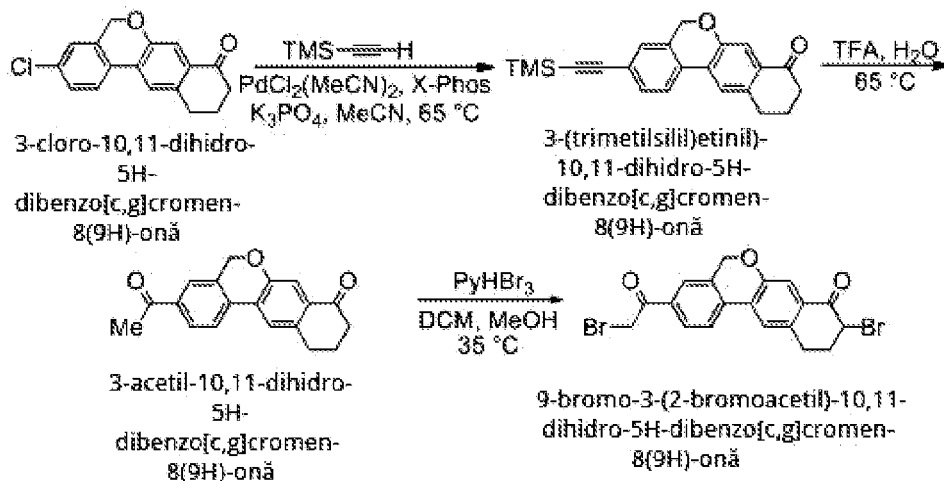
Un amestec de 3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (2,58 g, 6,95 mmol), tribromură de piridiniu (2,56 g, 8,0 mmol), diclormetan (22 mL) și metanol (2,5 mL) se agită la temperatura de aproximativ 20°C timp de 3 ore pentru a obține un precipitat. Produsul precipitat se filtrează, se spală cu diclormetan (10 mL) și se usucă într-un cuptor cu vid la temperatura de 40°C pentru a obține 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (2,62 g, cu un randament

40

de 84%). 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, $J = 4,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H).

Exemplul PY-3

5



3-((trimetilsilil)etininl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un balon de 300 mL prevăzut cu un bețișor de amestecare magnetică suspendat și un condensator de reflux într-o atmosferă de azot se încarcă cu 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (10,0 g, 35,12 mmol), pulbere de fosfat tripotasiu anhidru (22,4 g, 105,4 mmol), XPhos (1,34 g, 2,81 mmol) și $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (364 mg, 1,40 mmol). Se adaugă acetonitril (140 mL), urmat de TMSacetilenă (18 mL, 141 mmol). Amestecul se încălzește până la temperatura de 65°C. După 6 ore, reacția se consideră completă, iar amestecul se răcește până la temperatura de 20°C. Amestecul se filtrează printr-o pâlnie frită, iar precipitatul de pe filtru se spală cu acetonitril. Filtratul se concentrează până la circa 150 mL sub presiune redusă și se extrage cu heptan (50 mL, 3×100 mL). N-acetilcisteină (15 g) se adaugă la faza acetonitrilică, iar amestecul se agită timp de 5 ore la temperatura de 45°C. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, se filtrează printr-o pâlnie frită, iar precipitatul de pe filtru se spală cu acetonitril. Filtratul se concentrează până la circa 120 mL sub presiune redusă. Se adaugă apă (120 mL) și amestecul se agită timp de 40 min la temperatura de 45°C și apoi se răcește până la temperatura ambiantă. După 30 min, amestecul se filtrează printr-o pâlnie frită pentru a obține 3-((trimetilsilil)etininl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (4,07 g, cu un randament de 33,4%), sub forma unui solid galben: 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 0,26 (s, 9H).

3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

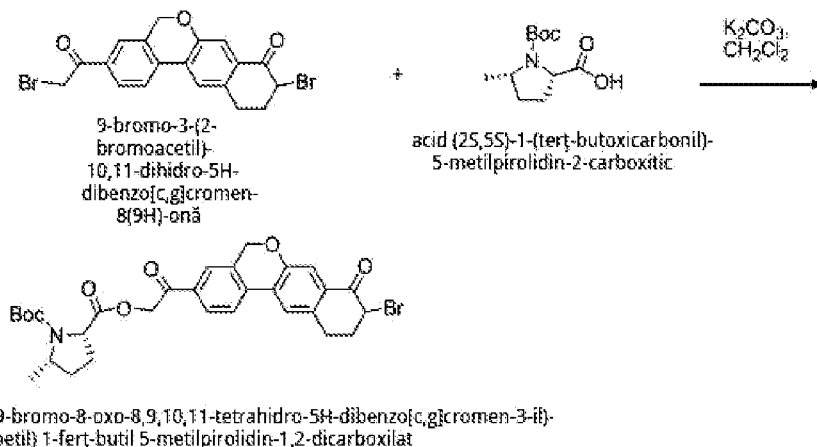
Un balon de 20 mL cu un bețișor de amestecare magnetică se încarcă cu 3-((trimetilsilil)etininl)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (850 mg, 2,44 mmol) și acid formic (9,8 mL). Soluția se încălzește până la temperatura de 65°C. După 3 ore, reacția se consideră completă. Amestecul se concentrează sub presiune redusă; reziduul rezultat se preia în CH_2Cl_2 și se încarcă pe un cartridge preambalat cu 25 g de silicagel. Produsul se purifică prin cromatografie pe un cartridge preambalat cu 80 g de silicagel eluand cu un gradient de solvent de la 5% la 85% EtOAc/hexani. Frațiunile, conținând produsul, se combină și se concentrează pentru a obține 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (616 mg, 86%): 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 2H).

9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Un balon de 20 mL cu un bețișor de amestecare magnetică se încarcă cu 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (100 mg, 0,366 mmol), 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3,4 mL) și tribromură de piridiniu (246 mg, 0,769 mmol). Soluția se

încălzește până la temperatura de 5°C. După 30 min, reacția se consideră completă. Amestecul se răcește până la temperatura ambiantă, se diluează cu EtOAc (50 mL) și se spală succesiv cu soluție apoasă saturată de Na₂S₂O₃ (20 mL), soluție apoasă de NaHCO₃ de 2% (20 mL), apă (20 mL) și soluție salină (10 mL). Faza organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă rezultând în 9-bromo-3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-onă (68 mg, 41%): 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (dd, *J* = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 2H).

Exemplul PY-4



(2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terț-butil 5-metilpirolidin-1,2-dicarboxilatul

9-bromo-3-(2-bromacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8 (9H)-ona (1,43 g, 3,17 mmol) se tratează cu o soluție de acid (2S,5S)-1-(terț-butoxycarbonyl)-5-metilpirolidin-2-carboxilic (800 mg, 3,49 mmol) în diclormetan (14 mL) și K₂CO₃ (658 mg, 1,18 mmol). Amestecul reacției agitat se agită la temperatura camerei și se diluează cu CH₂Cl₂ și se extrage de 3 ori. Faza organică se spală cu soluție salină, apoi se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă pentru a obține ((2S,5S)-2-(2-(9-bromo-8-oxo-8,9,10,11-tetrahidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-3-il)-2-oxoetil) 1-terț-butil-5 metilpirolidin-1,2-dicarboxilatul (1,61 g, 84%).

Această sinteză poate fi folosit pentru a prepara o varietate de compuși descriși aici, inclusiv compusul exemplificat în PY.

TESTE BIOLOGICE

Efectul proteinei serice asupra potenței repliconului: testele de replicare sunt efectuate într-un mediu normal de cultură celulară (DMEM + 10% FBS) suplimentat cu concentrații fiziologice ale albuminei serice umane (40 mg/mL) sau glicoproteinei α-acide (1 mg/mL). EC₅₀ în prezența proteinelor serice umane sunt comparate cu EC₅₀ în mediu normal pentru a determina migrația în direcția potenței.

Citotoxicitatea celulei MT-4: celulele MT4 sunt tratate cu diluții seriale de compuși pentru o perioadă de cinci zile. Viabilitatea celulară se măsoară la sfârșitul perioadei de tratament folosind testul Promega CellTiter-Glo, iar regresia neliniară se efectuează pentru a calcula CC₅₀.

Concentrația compusului asociată cu celulele la EC₅₀: culturile Huh-luc sunt incubate cu compusul la concentrații egale cu EC₅₀. La mai multe intervale de timp (0-72 ore), celulele se spală de 2 ori cu mediu rece și se extrag cu 85% de acetonitril; de asemenea, o probă a mediilor la fiecare interval de timp se va extrage. Extractele din celule și medii sunt analizate prin LC/MS/MS pentru a determina concentrația molară a compusilor în fiecare fracțiune. Compușii reprezentativi ai invenției au arătat activitate.

Solubilitatea și stabilitatea: Solubilitatea este determinată prin luarea unui alicvot de soluție stoc de 10 mM DMSO și prepararea compusului la o concentrație finală de 100 μM în soluțiile mediilor de testare (PBS, pH 7,4 și 0,1N HCl, pH 1,5) cu o concentrație totală a DMSO de 1%. Soluțiile mediilor de testare sunt incubate la

temperatura camerei, cu agitare timp de 1 oră. Apoi soluțiile sunt centrifugate, iar supernatanții recuperați sunt analizați prin HPLC/UV. Solubilitatea se calculează prin compararea cantității compusului detectat în soluția de testare definită în comparație cu cantitatea detectată în DMSO la aceeași concentrație. Stabilitatea compușilor după o oră

5 de incubare cu PBS la temperatura de 37°C va fi, de asemenea, determinată.

Stabilitatea în hepatocitele crioconservate ale omului, câinelui și șobolanului:

Fiecare compus este incubat timp de până la 1 oră în suspensii hepatocitare (100 μL, 80,000° celule per alveolă), la temperatura de 37°C. Hepatocitele crioconservate sunt reconstituite în mediul de incubare fără ser. Suspensia este transferată în plăci cu 96 de

10 alveole (50 μL/alveolă). Compușii se diluează la 2 μM în mediul de incubare și apoi se adaugă la suspensiile hepatocitare pentru a începe incubarea. Probele sunt luate la 0, 10, 30 și 60 minute de la începerea incubării și reacția se stinge cu un amestec format din 0,3% de acid formic în 90% de acetonitril/10% de apă. Concentrația compusului în

15 fiecare probă este analizată prin LC/MS/MS. Perioada de descompunere a compusului în suspensia hepatocitară este determinată de selectarea datelor de concentrație-timp printr-o ecuație exponențială monofazică. Datele vor fi de asemenea extinse pentru a reprezenta clearance-ul hepatic intrinsec și/sau clearance-ul hepatic total.

Stabilitatea în fracțiunea S9 hepatică la om, câine și șobolan: Fiecare compus este incubat timp de până la 1 oră în suspensie S9 (500 μL, 3 mg proteină/mL) la

20 temperatura de 37°C (n = 3). Compușii se adaugă la suspensia S9 pentru a începe incubarea. Probele sunt luate la 0, 10, 30 și 60 minute după începerea incubării. Concentrația compusului în fiecare probă este analizată prin LC/MS/MS. Perioada de descompunere a compusului în suspensia S9 este determinată de selectarea datelor de concentrație-timp printr-o ecuație exponențială monofazică.

Permeabilitatea Caco-2: Compușii se analizează prin intermediul unui serviciu contractual (Absorption Systems, Exton, PA). Compușii sunt furnizați contractantului intr-o manieră orbită. Atât permeabilitatea directă (A-to-B), cât și cea invers (B-to-A) va fi măsurată. Monostraturile Caco-2 sunt crescute la confluență pe membrane de policarbonat microporoase acoperite cu collagen în cutii Costar TRANSWELL® cu 12

30 alveole. Compușii sunt dozați pe partea apicală pentru permeabilitatea directă (A-to-B) și sunt dozați pe partea basolaterală pentru permeabilitatea inversă (B-to-A). Celulele sunt incubate la temperatura de 37°C cu 5% de CO₂ într-un incubator umidificat. La începutul incubării și la 1 oră și 2 ore după incubare, un alicvot de 200 μL este luat din camera de recepție și înlocuit cu un tampon de testare proaspătă. Concentrația

35 compusului în fiecare probă este determinată prin LC/MS/MS. Se calculează permeabilitatea aparentă Papp.

Legarea de proteinele plasmatic: Legarea de proteinele plasmatic este măsurată prin dializa echilibrată. Fiecare compus este îmbogățit într-o plasmă imaculată la o concentrație finală de 2 μM. Plasma îmbogățită și tampon fosfatic se plasează în părțile

40 opuse ale celulelor de dializă asamblate, care apoi se rotesc lent într-o baie de apă la temperatura de 37°C. La sfârșitul incubării este determinată concentrația compusului în plasmă și tampon fosfatic. Procentajul nelegat este calculat folosind următoarea ecuație:

$$\% \text{ Nelegat} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

unde C_f și C_b sunt concentrațiile libere și legate determinat ca concentrații ale plasmăi și

45 tamponului post-dializă, respectiv.

Profilarea CYP450: Fiecare compus este incubat cu fiecare dintre cele 5 enzime CYP450 umane recombinante, inclusiv CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19 în prezența și absența NADPH. Probele de serie vor fi luate din amestecul de incubare la începutul incubării și la 5, 15, 30, 45 și 60 de minute după începutul

50 incubării. Concentrația compusului în amestecul de incubare se determină prin LC/MS/MS. Procentajul compusului rămas după incubare la fiecare interval de timp este calculat prin compararea cu eșantionarea la începutul incubării.

Stabilitatea în plasma omului, câinelui, maimuței și șobolanului: Compușii se vor incuba timp de până la 2 ore în plasma (șobolanului, câinelui, maimuței sau omului)

55 la temperatura de 37°C. Compușii se adaugă la plasmă în concentrații finale de 1 și 10 μg/mL. Alicvotele sunt luate la 0, 5, 15, 30, 60 și 120 min după adăugarea compusului.

Concentrația compușilor și metaboliților principali la fiecare interval de timp este măsurată prin LC/MS/MS.

Evaluarea activității anti-VHC celulare: Potența antivirală (CE_{50}) a fost determinată cu ajutorul unui test al reporterului repliconului VHC pe baza (RLuc) luciferazei *Renilla*. Pentru a efectua testul pentru genotipul 1 și 2a JFH-1, celulele VHC 1a RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 1a H77 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc), celulele VHC 1b RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 1b Con1 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc) sau celulele VHC 2a JFH-1 RLuc replicante stabile (adăpostirea unui replicon 2a JFH-1 al genotipului dicistronic care codifica un reporter RLuc; cu L31 prezent în NS5A) au fost distribuite în cutii cu 384 de alveole pentru testele EC_{50} . Pentru a efectua testul pentru genotipul 2a (cu M31 prezent în NS5A) sau 2b, repliconii 2a JFH-1 genotipului himeric NS5A care codifica un reporter RLuc-Neo și fie genotipul genei 2a J6 tulpinii NS5A sau genotipul genei NS5A tulpinii 2b MD2b-1 (ambele cu M31 prezent), respectiv, fie au fost temporar transfectate (t) în celule Huh-Lunet sau au fost stabilite ca celule ale repliconului de replicare stabile). Fie celulele au fost repartizate în cutii cu 384 de alveole pentru testele EC_{50} . Pentru a efectua testul pentru genotipul 3 și 4, repliconii 1b Con1 genotipului NS5A himeric care codifică un reporter Pi-RLuc și fie genotipul tulpinii 3a S52 genei NS5A sau genotipul 4a ED43 tulpinei genei NS5A respectiv, au fost temporar transfectate (t) în celule Huh-Lunet, care au fost ulterior distribuite în cutii cu 384 de alveole. Compușii se dizolvă în DMSO, la o concentrație de 10 mM și se diluează în DMSO fie manual, fie cu ajutorul unui instrument pentru picurare automatizat. Compușii diluați serial de 3 ori sunt fie amestecați manual cu medii de cultură de celule și adăugați la celulele înșămânțate sau adăugați direct la celule folosind un instrument automatizat. DMSO se utilizează ca un control negativ (solvent; nici o inhibare), iar inhibitorul ITMN-191 proteazei se include într-o concentrație $> 100 \times EC_{50}$ ca un control pozitiv. 72 ore mai târziu, celulele au fost lizate și activitatea luciferazei *Renilla* cuantificată astfel cum a recomandat producătorul (Promega-Madison, WI). Regresia neliniară a fost efectuată pentru a calcula valorile CE_{50} .

Pentru a determina potența antivirală (EC_{50}) împotriva mutațiilor rezistenți, mutații de rezistență, inclusiv M28T, Q30R, Q30H, L31M și Y93C în genotipul 1a NS5A și Y93H în genotipul 1b NS5A, au fost introduse în mod individual fie în repliconii 1a Pi-RLuc sau 1b Pi-RLuc prin mutageniza cu site specific. Repliconul ARN fiecărui mutant rezistent a fost transfectat în celule tratate-51 derivate din Huh-7 și a fost determinată potența antivirală pe aceste celule transfectate așa cum este descris mai sus.

Diapazoanele EC_{50} pentru genotipul 1a, 1a Q30R și 2a JFH sunt după cum urmează: $A \geq 44$ nM, $B = 1$ nM la 43,99 nM, $c < 1$ nM. Diapazoanele EC_{50} pentru genotipul 2a J6, 2b, 3a și 4a sunt după cum urmează: $A \geq 5$ nM, $B = 1$ nM la 4,99 nM, $c < 1$ nM. Diapazoanele EC_{50} pentru genotipul 2a J6, 2b și 4a corespund analizei celulelor transfectate (t) temporar. Dacă aceste date nu sunt disponibile, se aplică diapazonul EC_{50} pentru celulele de replicare stabilă (s).

Studiile farmacocinetice ale dozei unice IV și PO la șobolani SD: Farmacocinetica compușilor selectați a fost caracterizată în șobolani masculi Sprague-Dawley (SD) (250-300g). În acest studiu, două grupe de șobolani naivi de rasa SD ($N = 3$ per grupă, poziți peste noapte) au primit compusul selectat fie ca perfuzie intravenoasă (IV) (1 mg/kg timp de 30 de minute) prin vena jugulară sau prin alimentație artificială orală (2 mg/kg). Transportorul intravenos (IV) fost 5% etanol, 35% de polietilenglicol 400 (PEG 400) și 60% de apă pH 2,0. Transportorul oral a fost 5% de etanol, 55% de PEG 400 și 40% de tampon citrat pH 2,2.

Probe de sange de serie (aproximativ 0,3 mL fiecare) au fost colectate din vena jugulară sau altă venă adecvată la intervale de timp specificate. Pentru grupa IV de perfuzie, probele de sange au fost colectate înainte de dozare și la 0,25, 0,48, 0,58, 0,75, 1,5, 3, 6, 8, 12 și 24 ore după începerea perfuziei. Pentru grupul orală, probele de sange au fost colectate înainte de dozare și la 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 și 24 ore după dozare. Probele de sange au fost colectate în tuburi Vacutainer™ care conțin EDTA- K_3 ca anticoagulant și au fost centrifugate la aproximativ 4°C pentru a obține plasmă. Probele de plasmă au fost depozitate la temperatura de -20°C până la analiza prin LC/MS/MS.

O metodă bioanalitică care utilizează cromatografia în fază lichidă de înaltă performanță cuplată cu spectrometria de masa tandem (LC/MS/MS) a fost elaborată

5 pentru analiza compusului selectat din plasma de șobolan. Detectarea a fost realizată utilizând monitorizarea reacției selectate (MRS); Ioni care reprezintă speciile precursorare $(M+H)^+$ au fost selectați în cvadripolul 1 (Q1) și s-au ciocnit cu gaz de argon în celula de coliziune (Q2) pentru a genera ioni produși specifici, care au fost monitorizați ulterior prin cvadripolul 3 (Q3). Probe de control al calității și curbei standard au fost preparate în plasma de șobolan mascul și prelucrate în același mod ca și probele de testare pentru a genera date cantitative.

10 Parametrii farmacocinetici au fost generate folosind analiza farmacocinetică necompartimentală (Phoenix WinNonlin, versiunea 6.3). Valorilor sub limita inferioară de cuantificare (LIC) li s-au atribuit o valoare de zero în cazul dozei preliminare și au fost tratate ca lipsă ulterior. Aria de sub curbă (ASC) a fost calculată prin regula trapezoidală lineară. Biodisponibilitatea orală (F %) a fost determinată prin compararea ariei de sub curbă (AUC) a compusului și/sau a unui metabolit generat în plasmă după administrarea orală cu cea generată după administrarea intravenoasă.

#	Exemplul nr.,	Ib (nM)	Ia	Ia Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a	Ia (nM)	Ia Q30R (nM)	2a JFH (nM)	2a J6 (t) (nM)	2a J6 (s) (nM)	2b (t) (nM)	2b (s) (nM)	3a (nM)	4a (t) (nM)	4a (s) (nM)	% F sobo- lanului
599	PY	0,009	C	C	C	C	C	C	C	0,012	0,013	0,006	0,009	0,098	0,007	0,030	0,017		0,018	27,7

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

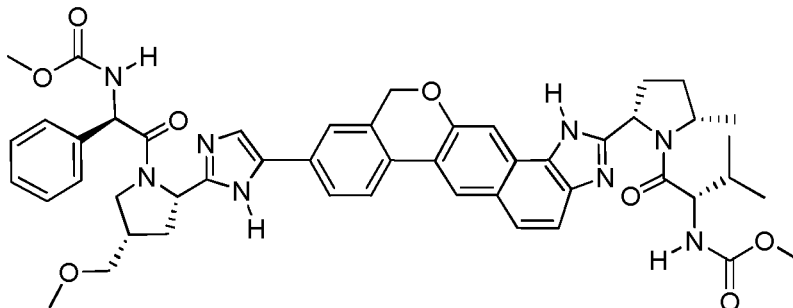
1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 2010, Volumul 54, p.
5 3641-3650
2. Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), în special Capitolele 1, 3, 4, 6, 7 și 9;
3. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 până în prezent), în special volumele 13, 14, 16, 19 și
10 28;
4. *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566
5. S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York;
6. Eliel, E. și Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John
15 Wiley & Sons, Inc., New York
7. Bundgaard, Hans, „Design and Application of Prodrugs” in Textbook of Drug Design and Development (1991),
8. P. Krogsgaard-Larsen și H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191
20 9. Farquhar, (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324;
10. US 4816570,
11. US 4968788,
12. US 5663159
13. US 5792756
14. De Lombaert și alții (1994) *J. Med Chem.* 37: 498)
15. Khamnei și Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115.
16. Mitchell și alții, (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345;
17. Glazier WO 91/19721.
18. Puech și alții (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174;
19. Benzaria și alții (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958)
20. Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991
21. Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) („Greene”)
22. Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New
35 York, 1994)
23. Capitolul 1, Protecting Groups: An Overview, paginile 1-20,
24. Capitolul 2, Hydroxyl Protecting Groups, paginile 21-94,
25. Capitolul 3, Diol Protecting Groups, paginile 95-117,
26. Capitolul 4, Carboxyl Protecting Groups, paginile 118 - 154,
27. Capitolul 5, Carbonyl Protecting Groups, paginile 155-184
28. Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)
29. Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)
30. Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York),
45 Vol. 1, Ian T. Harrison și Shuyen Harrison, 1971;
31. Vol. 2, Ian T. Harrison și Shuyen Harrison, 1974,
32. Vol. 3, Louis S. Hegedus și Leroy Wade, 1977,
33. Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980,
34. Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984;
35. și Vol. 6, Michael B. Smith;
36. March, J., Advanced Organic Chemistry, ediția a treia, (John Wiley & Sons, New York, 1985),
37. Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 volume, Barry M. Trost, redactor principal (Pergamon Press, New York, editura 1993)
38. WO 2006/020276

39. (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) de către E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302)
40. Eliel, E. și Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322
- 5 41. Jacob III (. 1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)
42. Hoyer, T., WO 96/15111
43. Chiral Liquid Chromatography (1989) W.J. Lough, Ed. Chapman și Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378)
44. Wuts, P.G.M., Greene, T. *Protective Groups in Organic Synthesis*, ediția a 4-a;
- 10 John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey , 2007

Descrierea se publică în redacția solicitantului.

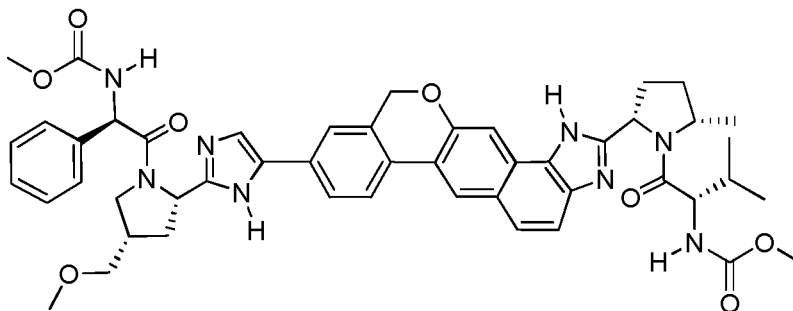
(57) Revendicări:

1. Compus cu formula:



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1 cu formula:



3. Compoziție farmaceutică, care conține compusul descris sau o sare acceptabilă farmaceutică conform revendicării 1 și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 3, care mai conține un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al polimerazei VHC NS5B.

5. Compus sau o sare acceptabilă farmaceutică conform revendicării 1 pentru utilizare în metoda de tratament al hepatitei C.

6. Compus sau o sare acceptabilă farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 5, în combinație cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al polimerazei VHC NS5B.

7. Compoziție farmaceutică, care conține compusul descris conform revendicării 2 și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

8. Compoziție farmaceutică conform revendicării 7, care mai conține un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al polimerazei VHC NS5B.

9. Compus conform revendicării 2, pentru utilizare în metoda de tratament al hepatitei C.

10. Compus pentru utilizare conform revendicării 9 în combinație cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al polimerazei VHC NS5B.

Șef adjunct Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA RAPORTUL INTERNAȚIONAL DE DOCUMENTARE (International S.R.)**I. Datele de identificare a cererii**

(21) Nr. depozit: a 2013 0029 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.11.16
 (22) Data depozit: 2012.11.16 Raport de documentare internațională: **da**
 (71) Solicitant: **GILEAD PHARMASSET LLC., US**
 (54) **Titlul: Compuși antivirali**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni(concepte) caracteristici, ecuații de căutare reprezentative; dacă nu este specificat – cuvintele-cheie/concepte sunt pentru rezumate+titluri, iar simbolurile de clasificare pentru CIB)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Solicitant\Gilead ; hepatit ; C07D 491 ; C07D 405 ; hepatit AND C07D ;

"Worldwide" (Espacenet): naphthoimidazol* ; dihydroisochromen* ;

(condensed OR fused) AND imidazolyl* AND publ.date\1980:20111116 ;

«HCV NS5B» AND polymerase AND publ.date\1980:20111116 AND C05D491 ;

«HCV NS5B» AND C07D405/14 ; imidazol* AND C07D491/052 ;

imidazol* AND inhibitor AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 ;

hepatit* AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 AND C07D491/052 ;

(condensed OR fused) AND publ.date\1980:20111116 AND C07D405/14 AND C07D491/052 ;

Title\ (fused OR condensed) AND (tetracyclic OR pentacyclic) ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate**V. Documente considerate a fi relevante**

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2009102622 A1 2009-08-20 Claims 10	1-10
A	WO 2010132601 A1 2010-11-18 Claims 19	1-10
A	WO 2011066241 A1 2011-06-03 Claims 10	1-10
A	WO 2011087740 A1 2011-07-21 Claims 11	1-10
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării 2015.12.18		
Examinator JOVMIR Tudor		