



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **129060**(13) **C2**

C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

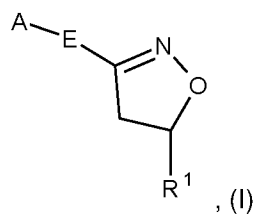
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2022 00425	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(22) Дата подання заявки:	02.06.2020	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 98/07708 A1, 26.02.1998 WO 99/41244 A1, 19.08.1999 WO 03/035073 A1, 01.05.2003 WO 2004/029066 A2, 08.04.2004 KOVGANKO V. N. et al.: "4,5-Dihydroisoxazoles in the synthesis of new metallomesogens", Russian Journal of Organic Chemistry, vol. 42, no. 3, 31 March 2006 (2006-03-31), pages 430 - 434 DADIBOYENA, SURESHBABU et al.: "Solid phase synthesis of isoxazole and isoxazoline-carboxamides via [2+3]-dipolar cycloaddition using resin-bound alkynes or alkenes", Tetrahedron Letters, vol. 53, no. 16, 16 February 2012 (2012-02-16), pages 2096 - 2099 PATEL, NANDINI C. et al.: "Discovery and Characterization of a Novel Dihydroisoxazole Class of α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) Receptor Potentiators", J. Med. Chem., vol. 56, no. 22, 11 November 2013 (2013-11-11), pages 9180 - 9191 TRIANDAFILLIDI, IERASIA et al.: "Green Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-Pot Oxidation of Allyloximes", Organic letters, vol. 19, no. 1, 28 December 2017 (2017-12-28), pages 106 - 109
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	02.01.2025		
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2019/094601		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.07.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	CN		
(41) Публікація відомостей про заяву:	02.03.2022, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	01.01.2025, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2020/093887, 02.06.2020		
(72) Винахідник(и): Кроулі Брендан М. (US), Нантермет Філіппе (US), Олсен Девід (US), Судзукі Такао (CN)			
(73) Володілець (володільці): МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ЕЛЕЛСІ, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America (US)			

(54) СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЇХНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ АГЕНТІВ**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I):

UA 129060 C2



і їхніх фармацевтично прийнятних солей, де А, Е і R¹ мають значення, визначені в даному описі. Даний винахід також стосується композицій, які містять щонайменше одну сполуку дигідроізоксазолу за винаходом. Винахід також стосується способів інгібування росту мікобактеріальних клітин, а також способу лікування мікобактеріальних інфекцій *Mycobacterium tuberculosis*, який включає введення терапевтично ефективної кількості дигідроізоксазолу за винаходом і/або його фармацевтично прийнятної солі, або композиції, яка містить таку сполуку і/або сіль.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується нових сполук дигідроізоксазолу і їхніх фармацевтично прийнятних солей, корисних для лікування бактеріальних інфекцій, особливо мікобактеріальних інфекцій, а також фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, і способів отримання таких сполук. Винахід також стосується способів застосування сполук дигідроізоксазолу для лікування мікобактеріальних інфекцій, таких як інфекції, які викликаються *Mycobacteria tuberculosis*.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Мікобактерії є родом бактерій, які не є справжньо грампозитивними, ні справжньо грамнегативними, включаючи патогени, які викликають туберкульоз (*M. tuberculosis*) і проказу (*M. leprae*). Зокрема, туберкульоз (ТВ), незважаючи на доступність анти-ТВ лікарських засобів, таких як ізоніазид і рифампіцин, вважається одним з найбільш смертоносних захворювань у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2012 році було зареєстровано 8,6 мільйони нових випадків туберкульозу і 1,3 мільйони випадків смерті від туберкульозу. Див. Світовий звіт про туберкульоз 2013 р., опублікований Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Епідемію туберкульозу ускладнює ріст кількості штамів з множинною лікарською резистентністю і смертельна асоціація з ВІЛ. У ВІЛ-позитивних і інфікованих ТВ людей ймовірність розвитку активного ТВ в 30 разів вище, ніж у ВІЛ-негативних, і від ТВ вмирає кожна третя людина з ВІЛ/СНІД у всьому світі. Див., наприклад, Kaufmann et al., *Trends Microbiol.* 1: 2-5 (1993) and Bloom et al., *N. Engl. J. Med.* 338: 677-678 (1998).

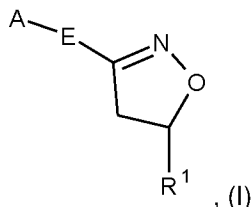
Мікобактерії, які відрізняються від *M. tuberculosis*, всі частіше зустрічаються при опортуністичних інфекціях, на які страждають хворі на СНІД. Організми з комплексу *M. avium-intracellulare* (MAC), особливо серотипів чотири і вісім, становлять 68 % мікобактеріальних ізолятів від хворих на СНІД. Виявляється величезна кількість MAC (до 1010 кислотостійких бацил на грам тканини), і, відповідно, прогноз для інфікованого хворого на СНІД поганий.

Деякі антибіотики були схвалені або проходять клінічні випробування для лікування грампозитивних бактеріальних інфекцій, таких як стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus*. Приклади антибіотиків включають лінезолід (Zyvox™, Pfizer Inc., New York, NY) і тедізолід (Sivextro™, Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ). Тедізолід використовують для лікування гострих бактеріальних інфекцій шкіри і шкірних структур, викликаних певними чутливими грампозитивними бактеріями. Лінезолід показаний для лікування кількох інфекцій, викликаних чутливими штамми грампозитивних мікроорганізмів, включаючи нозокоміальну пневмонію, ускладнені інфекції шкіри і шкірних структур і позалікарняну пневмонію. Крім того, зараз він проходить клінічні випробування для лікування *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) мультирезистентних (MDR) і з широкою (XDR). Lee et al., *N. Engl. J. Med.* 367: 1508-18 (2012). Незважаючи на клінічну ефективності в лікуванні цих захворювань, тривале використання лінезоліду було пов'язане з побічними ефектами, включаючи мієлосупресію (включаючи анемію і лейкопенію) (Hickey et al., *Therapy* 3(4):521-526 (2006), нейропатію і серотоніновий синдром. Передбачається, що ці побічні ефекти пов'язані з інгібуванням синтезу мітохондріального білка. Flanagan et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(1):178-185 (2015).

Розробка нових антибіотиків, які безпечніші, ніж схвалені антибіотики, але, щонайменше, такі ж ефективні, принесе більшу користь пацієнтам з Mtb.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід спрямований на певні нові сполуки дигідроізоксазолу, які мають антибактеріальну активність. Сполуки і їхні фармацевтично прийнятні солі можуть бути корисні, наприклад, для лікування бактеріальних інфекцій, наприклад мікобактеріальних інфекцій. Конкретніше, даний винахід включає сполуки формули I або їхні фармацевтично прийнятні солі:



де R¹, A і E описані детальніше нижче.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, зокрема інфекції *M. tuberculosis*, яка містить сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

Сполуки формули (I) (які також називаються тут "сполуками дигідроізоксазолу") і їхні фармацевтично прийнятні солі можуть бути корисні, наприклад, для інгібування росту

Mycobacterium tuberculosis і/або для лікування або профілактики туберкульозу у пацієнта. Не будучи пов'язаними будь-якою конкретною теорією, вважається, що використання сполук за винаходом для лікування туберкульозу, ймовірно, спричинить меншу мієлосупресію, ніж схвалені антибактеріальні сполуки, такі як лінезолід, оскільки вони не пов'язані з високим ступенем інгібування синтезу мітохондріального білка.

Даний винахід також спрямований на 1) способи лікування туберкульозу у суб'єкта, який потребує цього лікування, які включають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки дигідроізоксазолу; і 2) використання сполуки дигідроізоксазолу для лікування туберкульозу.

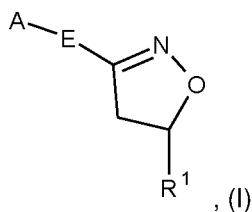
Варіанти здійснення, підваріанти здійснення і особливості даного винаходу або додатково описані, або будуть очевидні з наступного опису, прикладів і формули винаходу, яка додається.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

In vitro тестування сполук формули I виявило, що сполуки мають чудову ефективність при інгібуванні росту Mycobacteria tuberculosis, але вони не асоційовані з високим ступенем інгібування синтезу мітохондріального білка. Таким чином очікується, що сполуки формули I і їхні фармацевтично прийнятні солі будують корисні для лікування mycobacterial tuberculosis (Mtb), при цьому не викликаючи побічних ефектів, таких як мієлодепресія, які асоційовані з лінезолідом, який схвалений для лікування грампозитивних інфекцій. Тому такі сполуки будуть мати значні переваги порівняно з лінезолідом і аналогами як терапевтичними агентами для Mtb.

Сполуки формули (I)

В даному документі описані сполуки формули I:



або їхні фармацевтично прийнятні солі,

де R^1 є $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}=\text{NOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^4$, $-\text{CH}_2\text{R}^6$ або $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$;

кожен випадок R^2 незалежно вибирають з групи, яка складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_3 - C_6 циклоалкілу, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_2 - C_6 алкеніл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^3 є H, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, 4- або 5-членним гетероциклоалкілом або C_3 - C_6 циклоалкілом, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_2 - C_6 алкеніл, вказаний 4- або 5-членний гетероциклоалкіл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, гало C_1 - C_6 алкілу, CN, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^4 є H або 5- або 6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений R^5 ;

R^5 є H, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, C_3 - C_6 алкенілом або C_3 - C_6 циклоалкілом, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_3 - C_6 алкеніл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^6 є H, C_1 - C_6 алкілом, або 5-членним гетероциклом, де вказаний 5-членний гетероцикл необов'язково заміщений аж до двох R^7 ;

кожен випадок R^7 є H, галогеном, оксо, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом або C_3 - C_6 циклоалкілом, де вказаний C_1 - C_6 алкіл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл може бути необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

E є 6-членним арилом або 5- або 6-членним гетероарилом, який містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з S, O і N, де вказаний арил і вказаний гетероарил необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, CN, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу;

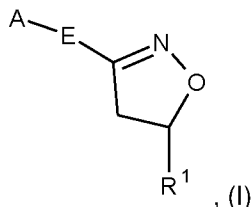
A є гетероциклом, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R^8 , або арилом, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R^8 ;

кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, $-\text{O}$ гетероциклоалкіл,

бензили, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $(=\text{N})\text{R}^2$ і $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, -Огетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщеним аж до чотирьох метилом, F , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, NH_2 , NHCH_3 , або $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; і

кожен випадок R^9 незалежно вибирають з групи, яка складається з H , C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу.

Конкретніше, даний винахід включає сполуки формули I або їхні фармацевтично прийнятні солі:



де R^1 є $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{C}=\text{NOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ або $-\text{CH}_2\text{R}^6$;

кожен випадок R^2 незалежно вибирають з групи, яка складається з H , C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_3 - C_6 циклоалкілу, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_2 - C_6 алкеніл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^3 є H , C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, 4-членним гетероциклоалкілом і C_3 - C_6 циклоалкілом, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_2 - C_6 алкеніл, 4-членний гетероциклоалкіл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^4 є H або 5- або 6-членним гетероциклом, який необов'язково заміщений R^5 ;

R^5 вибирають з групи, яка складається з H , галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 алкенілу і C_3 - C_6 циклоалкілу, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, вказаний C_3 - C_6 алкеніл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^6 є H , C_1 - C_6 алкілом, або 5-членним гетероциклом, де вказаний 5-членний гетероцикл необов'язково заміщений аж до двох R^7 ;

R^7 є H , галогеном, оксо, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом або C_3 - C_6 циклоалкілом, де вказаний C_1 - C_6 алкіл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл може бути необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, OCH_3 , OH , NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

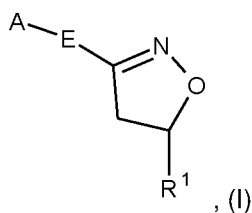
E є 6-членним арилом або 5- або 6-членним гетероарилом, який містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з S , O і N , де вказаний арил і вказаний гетероарил необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу;

A є гетероциклом, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R^8 , або арилом, заміщеним аж до чотирьох R^8 ;

кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, бензили, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ і $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F , $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; і

кожен випадок R^9 незалежно вибирають з групи, яка складається з H , C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу.

В одному аспекті, даний винахід включає сполуки формули I:



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де А, Е і R¹ такі, як визначені вище для сполук формули (I); де сполуки можуть підходити для застосування в лікуванні бактеріальних інфекцій, зокрема, мікобактеріальних інфекцій.

В першому варіанті здійснення винаходу (Варіант здійснення Е1) представлена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є арилом, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R⁸; і де всі інші змінні такі, як визначені спочатку (тобто визначені у формулі I вище).

У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е1, А є 6-членним арилом. В інших субваріантах здійснення, А є 8-, 10-, 12- або 14-членним арилом.

Іншим варіантом здійснення (Варіант здійснення Е2) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А є гетероциклом, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є О, N, SO₂, S або S(N)(O) і решта атомів кільця є атомами вуглецю, і всі інші змінні такі, як визначені вище. У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е2, А є гетероарилом, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є О, N, SO₂, S або S(N)(O) і решта атомів кільця є атомами вуглецю, і всі інші змінні такі, як визначені вище.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е2, А є 5-членним гетероарилом, який містить один гетероатом. В іншому субваріанті здійснення, А є 5-членним гетероарилом, який містить два гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення А є 5-членним гетероарилом, який містить три гетероатоми. У ще одному субваріанті здійснення А є 5-членним гетероарилом, який містить чотири гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення, А є 6-членним гетероарилом, який містить один гетероатом. В іншому субваріанті здійснення, А є 6-членним гетероарилом, який містить два гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення, А є 6-членним гетероарилом, який містить три гетероатоми. У ще одному субваріанті здійснення А є 6-членним гетероарилом, який містить чотири гетероатоми. В інших субваріантах здійснення, А є 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, або 14членним гетероарилом, який містить від одного до чотирьох гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з О, N, SO₂, S або S(N)(O).

Третім варіантом здійснення (Варіант здійснення Е3) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є моноциклічним або частково ненасиченим кільцем, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R⁸, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є О, N, SO₂, S або S(N)(O), і решта атомів кільця є атомами вуглецю, і всі інші змінні такі, як визначені вище. У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е3, А є моноциклічним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним аж до чотирьох R⁸, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є О, N, SO₂, S або S(N)(O), і решта атомів кільця є атомами вуглецю, і всі інші змінні такі, як визначені вище.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е3, А є 5-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить один гетероатом. В іншому субваріанті здійснення, А є 5-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить два гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення, А є 5-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить три гетероатоми. У ще одному субваріанті здійснення А є 5-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить чотири гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення, А є 6-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить один гетероатом. В іншому субваріанті здійснення, А є 6-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить два гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення А є 6-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить три гетероатоми. У ще одному субваріанті здійснення А є 6-членним моноциклічним насиченим або частково ненасиченим кільцем, яке містить чотири гетероатоми.

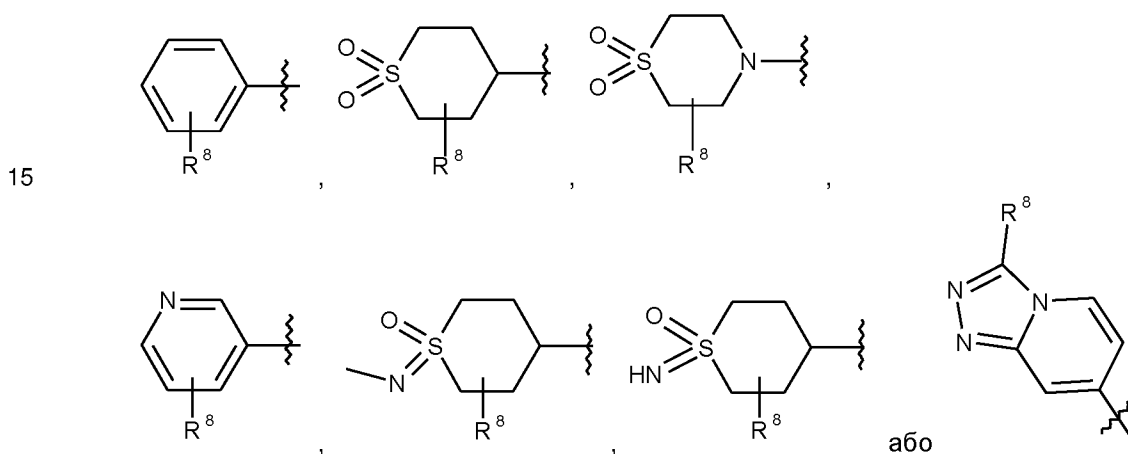
Четвертим варіантом здійснення (Варіант здійснення Е4) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А є біциклічною насиченою або частково ненасиченою системою, необов'язково заміщеною аж до чотирьох R⁸, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є О, N, SO₂, S або S(N)(O), і решта атомів кільця є атомами вуглецю, і всі інші змінні такі, як визначені вище.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення Е4, А є біциклічною насиченою або частково ненасиченою системою, що містить один гетероатом. В іншому субваріанті здійснення, А є

біциклічною насиченою або частково ненасиченою системою, яка містить два гетероатоми. В іншому субваріанті здійснення, А є біциклічною насиченою або частково ненасиченою системою, яка містить три гетероатоми. У ще одному субваріанті здійснення, А є біциклічною насиченою або частково ненасиченою системою, яка містить чотири гетероатоми.

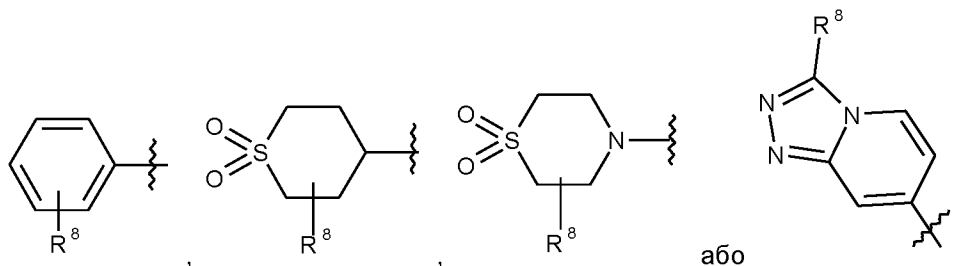
- 5 В варіантах здійснення E1-E4 і субваріантах здійснення з варіанта здійснення E1-E4, А необов'язково заміщений аж до чотирьох R⁸. В субваріантах здійснення варіантів здійснення E1-E4 і попередніх субваріантах здійснення, А заміщений чотирма R⁸, такими, як визначені спочатку. В іншому субваріанті здійснення, А заміщений трьома R⁸. В іншому субваріанті здійснення, А заміщений двома R⁸. У ще одному субваріанті здійснення, А заміщений одним R⁸.
- 10 В альтернативних варіантах здійснення варіантів здійснення E1-E4, А не заміщений. В іншому субваріанті здійснення, де А заміщений R⁸, R⁸ включає водень.

П'ятим варіантом здійснення (Варіантом здійснення E5) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А вибирають з групи, яка складається з:



де R⁸ представляє аж до чотирьох необов'язкових замісників, які можуть бути однаковими або різними; і де R⁸ і всі інші змінні такі, як визначені вище.

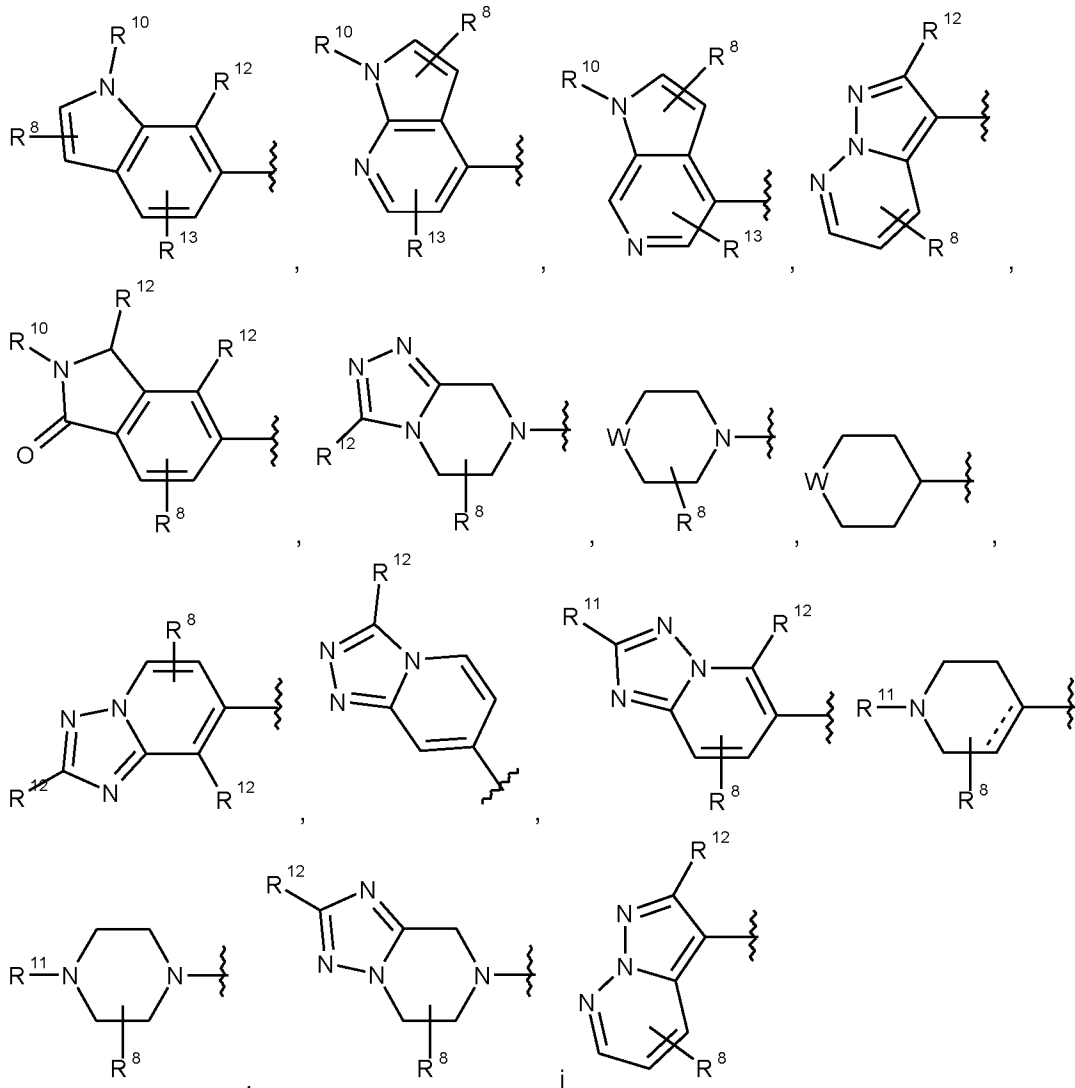
- 20 В субваріантах здійснення варіантів здійснення E5, А вибирають з групи, яка складається з:



- 25 де R⁸ представляє аж до чотирьох необов'язкових замісників, які можуть бути однаковими або різними; і де R⁸ і всі інші змінні такі, як визначені вище.

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E5, А заміщений чотирма R⁸. В іншому субваріанті здійснення, А заміщений трьома R⁸. В іншому субваріанті здійснення, А заміщений двома R⁸. У ще одному субваріанті здійснення, А заміщений одним R⁸. В альтернативному субваріанті здійснення варіанта здійснення E5, А не заміщений.

- 30 Шостим варіантом здійснення (Варіант здійснення E6) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А вибирають з групи, яка складається з:



5

кожен випадок R⁸ незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C₁-С₆алкілу, C₃-С₆циклоалкілу, C₁-С₆алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, бензилу, -OCF₃, -OCHF₂, -OR³, =O, -CN, -NO₂, -SR³, -SF₅, -SCF₃, -SOR³, -SO₂R³, -S(=O)(=N)R², -N(R²)₂, -NR²COR³, -SO₂N(R²)₂, -NR²SO₂R³, -COOH, -COR⁹, -COOR³, -CON(R²)₂, (=N)R² і -C(R⁹)₂N(R²)₂, де вказаний C₁-С₆алкіл, C₃-С₆циклоалкіл, C₁-С₆алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, -OCH₃, -OH, =O, NH₂, NHCH₃ і N(CH₃)₂;

10

R¹⁰ вибирають з групи, яка складається з H, C₁-С₆алкілу і C₃-С₆циклоалкілу, де вказаний C₁-С₆алкіл і вказаний C₃-С₆циклоалкіл необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з F, -OCH₃, -OH, NH₂, NHCH₃ і N(CH₃)₂;

15

R¹¹ вибирають з групи, яка складається з H, C₁-С₆алкілу і C₃-С₆циклоалкілу, -COR⁹, -COOR⁹, -CON(R⁹)₂ і -SO₂R⁹;

кожен випадок R¹² незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C₁-С₆алкілу, C₃-С₆циклоалкілу, бензилу, -OCF₃, -OCHF₂, -OR³, -CN, -NO₂, -SR³, -SF₅, -SCF₃, -SOR³, -SO₂R³, -S(=O)(=N)R², -N(R²)₂, -NR²COR³, -SO₂N(R²)₂, -NR²SO₂R³, -COOH, -COR⁹, -COOR³, -CON(R²)₂, 4-членний гетероцикл і -C(R⁹)₂N(R²)₂, де вказаний C₁-С₆алкіл, C₃-С₆циклоалкіл, 4-членний гетероцикл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, -OCH₃, -OH, NH₂, NHCH₃ і N(CH₃)₂;

20

R¹³ вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C₁-С₆алкілу, C₃-С₆циклоалкілу, бензилу, -OCF₃, -OCHF₂, -OR³, -CN, -NO₂, -SR³, -SF₅, -SCF₃, -SOR³, -SO₂R³, -S(=O)(=N)R², -N(R²)₂, -NR²COR³, -SO₂N(R²)₂, -NR²SO₂R³, -COOH, -COR⁹, -COOR³, -CON(R²)₂ і -C(R⁹)₂N(R²)₂, де вказаний C₁-С₆алкіл, C₃-С₆циклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, -OCH₃, -OH, NH₂, NHCH₃ і N(CH₃)₂;

25

W вибирають з групи, яка складається з O, S, SO, SO₂ і S(=O)(=NH); і

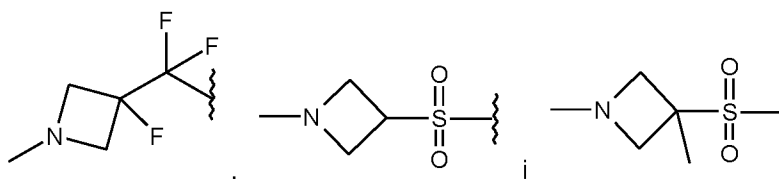
де --- представляє подвійний або одинарний зв'язок,
де всі інші змінні такі, як визначені вище.

В варіантах здійснення E1-E6 і субваріантах здійснення варіантів здійснення E1-E6, кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, бензилу, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{S}(=\text{CH}_2)\text{C}_1$ - C_6 алкілу, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $(=\text{N})\text{R}^2$ і $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 гетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

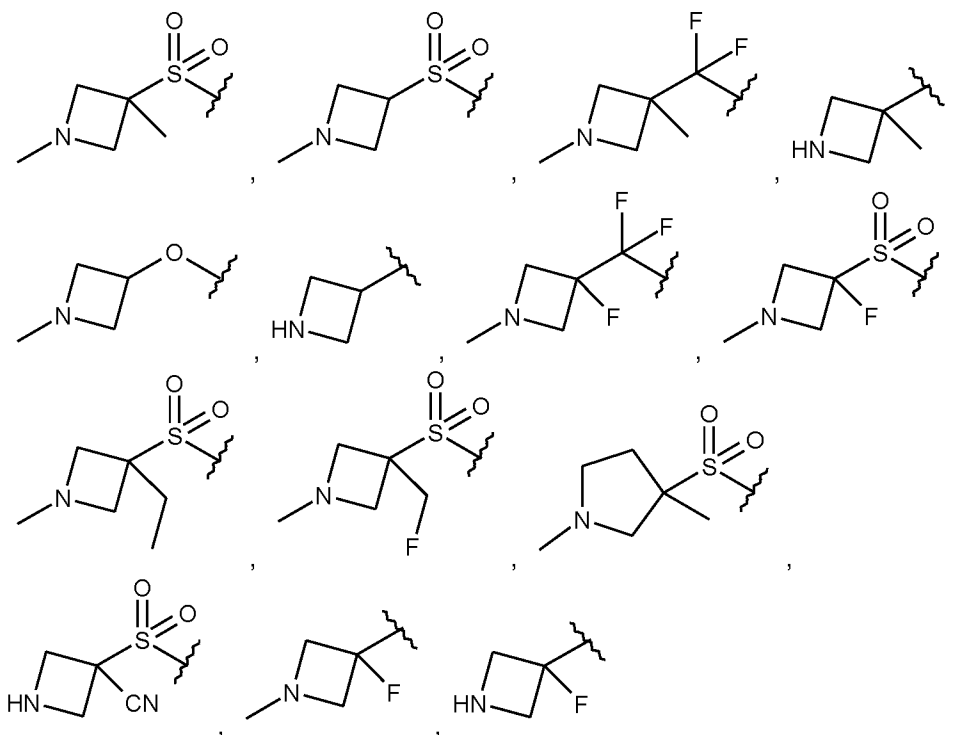
В варіантах здійснення E1-E6 і субваріантах здійснення варіантів здійснення E1-E6, кожен випадок R^8 представляє аж до чотирьох необов'язкових замісників атомів вуглецю кільця, де кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, $-\text{O}$ гетероциклоалкілу, бензилу, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ і $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $(=\text{N})\text{R}^2$ де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-\text{O}$ гетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, NH_2 , NHCH_3 і $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В конкретному субваріанті здійснення варіантів здійснення E1-E6, один або кілька з R^8 вибирають з групи, яка складається з: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $=\text{O}$, $-\text{циклопропілу}$, NO_2 , $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SOCH}_3$ і $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

В іншому конкретному субваріанті здійснення варіантів здійснення E1-E6, один або кілька з R^8 вибирають з групи, яка складається з: фтору, метилу,



В конкретному субваріанті здійснення варіантів здійснення E1-E6, один або кілька з R^8 вибирають з групи, яка складається з фтору, метилу, CN, SO_2CH_3 ,

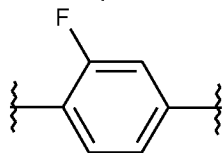


Сьомим варіантом здійснення (Варіант здійснення E7) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або, в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е є 6-членним арилом, де вказаний арил необов'язково заміщений аж до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCOCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу і C₃-C₆циклоалкілу і всі інші змінні такі, як визначені вище.

Восьмим варіантом здійснення (Варіант здійснення E8) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е є 5-членним гетероарилом, який містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з S, O і N, де вказаний гетероарил необов'язково заміщений аж до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCOCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу і C₃-C₆циклоалкілу, і всі інші змінні такі, як визначені вище.

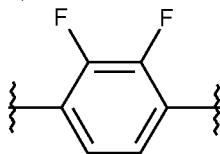
Дев'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E9) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е є 6-членним гетероарилом, який містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з S, O і N, де вказаний 6-членний гетероарил необов'язково заміщений аж до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCOCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу і C₃-C₆циклоалкілу, і всі інші змінні такі, як визначені вище.

Десятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E10) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е є фенілом, заміщеним одним або двома атомами фтору. У субваріанті



здійснення, Е є:

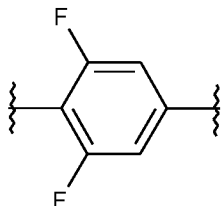
; і всі інші змінні такі, як визначені вище.



У субваріанті здійснення, Е є:

; і всі інші змінні такі, як визначені вище.

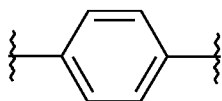
Одинадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E11) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів



здійснення E1-E6, Е є:

; і всі інші змінні такі, як визначені вище.

Дванадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E12) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів



здійснення E1-E6, Е є:

; і всі інші змінні такі, як визначені спочатку.

Тринадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E13) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R¹ вибирають з групи, яка складається з -CH₂N(R²)₂, -CH₂NR²COR³, -CH₂NR²COOR³, -CH₂NR²CON(R²)₂, -CH₂NR²CONR²N(R²)₂, -CH₂NR²SO₂R³, -CON(R²)₂, -C=NOR³, -CH₂OR⁴, -CH₂NR²R⁴, -CH₂R⁶ і -CH₂·C(O)N(R²)₂. У субваріанті здійснення, R¹ вибирають з групи, яка складається з -CH₂N(R²)₂, -CH₂NR²COR³, -CH₂NR²COOR³, -CH₂NR²CON(R²)₂, -CH₂NR²CONR²N(R²)₂, -CH₂NSO₂R³, -CON(R²)₂, -C=NOR³, -CH₂OR⁴, -CH₂NR²R⁴ і -CH₂R⁶.

Чотирнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E14) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є

$-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ або $-\text{CH}_2\text{R}^6$. У субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ або $-\text{CH}_2\text{R}^6$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E14, одним з R^6 є триазол.

В іншому субваріанті здійснення варіанта здійснення E14, одним з R^2 є H і одним з R^3 є метил.

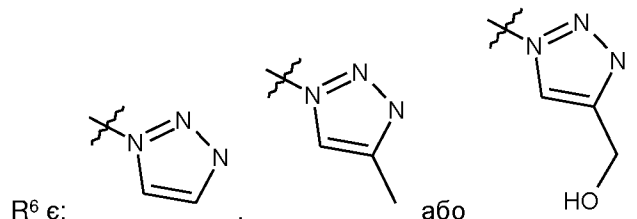
У ще одному субваріанті здійснення варіанта здійснення E14, одним з R^4 є H.

В іншому субваріанті здійснення, де R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ або $-\text{CH}_2\text{R}^6$; і

R^2 є H;

R^3 є метилом, етилом, біцикло[1.1.1]пентаном або циклопропілом, де циклопропіл заміщений метилом;

R^4 є H; і



П'ятнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E15) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R^1 є $-\text{CH}_2\text{R}^6$.

Шістнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E16) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R^1 є $-\text{CH}_2\text{OR}^4$.

Сімнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E17) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E17, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^3$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілом})$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COCH}_3$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CO}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкілом})$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COциклопропілом}$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOциклопропілом}$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CO}(\text{біцикло}[1.1.1]\text{пентаном})$.

В іншому субваріанті здійснення, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{біцикло}[1.1.1]\text{пентаном})$.

Вісімнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E18) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOR}^3$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOCH}_3$.

В іншому субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$.

В іншому субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$.

В іншому субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілом})$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкілом})$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}(\text{циклопропілом})$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOO}(\text{циклопропілом})$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOO}(\text{циклопропілом})$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E18, R^1 є $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Дев'ятнадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E19) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-\text{CH}_2\text{R}^6$.

Двадцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E20) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-CH_2NR^2COOR^3$.

5 У субваріанті здійснення варіанта здійснення E20, одним з R^2 є Н і одним з R^3 є C_1 -С₆алкіл, де вказаний C_1 -С₆алкіл необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$.

В іншому субваріанті здійснення варіанта здійснення E20, одним з R^2 є Н і одним з R^2 є C_1 -С₆алкілом.

10 У ще одному субваріанті здійснення варіанта здійснення E20, одним з R^2 є Н і одним з R^2 є C_3 -С₆циклоалкіл, де вказаний C_3 -С₆циклоалкіл необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$.

15 Двадцять першим варіантом здійснення (Варіант здійснення E21) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-C=NOR^3$.

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E17, E18 і E21, R^3 є Н.

20 В субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E17, E18 і E21, R^3 є C_1 -С₆алкілом, де вказаний C_1 -С₆алкіл може бути необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$.

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E17, E18 і E21, R^3 є C_2 -С₆алкенілом, де вказаний C_2 -С₆алкеніл може бути необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$.

25 В субваріантах здійснення варіантів здійснення, E16, E17, E18 і E21, R^3 є C_3 -С₆циклоалкілом, де вказаний C_3 -С₆циклоалкіл може бути необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$.

30 Двадцять іншим варіантом здійснення (Варіант здійснення E22) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-CH_2OR^4$.

35 Двадцять третім варіантом здійснення (Варіант здійснення E23) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-CH_2NR^2R^4$.

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E22 і E23, R^4 є 5-членним гетероциклом, необов'язково заміщеним R^5 .

40 В субваріантах здійснення варіантів здійснення E22 і E23, R^4 є 6-членним гетероцикл, необов'язково заміщеним R^5 .

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E22 і E23, R^4 є Н.

В субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E19 і E23, R^2 є Н.

45 В інших субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E19 і E23, R^2 є C_1 -С₆алкілом, де вказаний C_1 -С₆алкіл необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$.

В інших субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E19 і E23, R^2 є C_2 -С₆алкенілом, де вказаний C_2 -С₆алкеніл необов'язково заміщений аж до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$.

50 В альтернативних субваріантах здійснення варіантів здійснення E16, E19 і E23, R^2 є C_3 -С₆циклоалкілом, де вказаний C_3 -С₆циклоалкіл необов'язково заміщений аж до чотирьох замісників, які незалежно вибрані з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$.

55 Двадцять четвертим варіантом здійснення (Варіант здійснення E24) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R^1 є $-CH_2R^6$.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E24, R^6 є Н.

У субваріанті здійснення варіанта здійснення E24, R^6 є C_1 -С₆алкілом.

60 У субваріанті здійснення варіанта здійснення E24, R^6 є 5-членним гетероциклом, де вказаний 5-членний гетероцикл не заміщений або заміщений одним або двома R^7 .

Двадцять п'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E25) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R¹ є -CH₂OH.

5 Двадцять шостим варіантом здійснення (Варіант здійснення E26) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є -CH₂NHC(O)CH₃.

10 Двадцять сьомим варіантом здійснення (Варіант здійснення E27) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є -CH₂NHC(O)-циклопропілом.

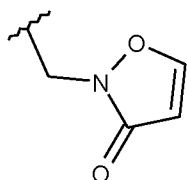
15 Двадцять восьмим варіантом здійснення (Варіант здійснення E28) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є -CH₂NHCOOCH₃.

20 Двадцять дев'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E29) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є -CH₂NHCOCH₂NH₂.

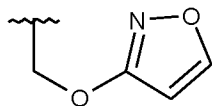
Тридцятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E30) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є CH₂NHCOCHCH₂CH₃.

25 Тридцять першим варіантом здійснення (Варіант здійснення E31) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є CH₂NHC(O)NHN(CH₃)₂.

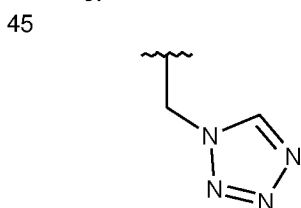
30 Тридцять іншим варіантом здійснення (Варіант здійснення E32) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E12 і R¹ є:



35 Тридцять третім варіантом здійснення (Варіант здійснення E33) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E13 і R¹ є:

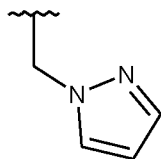


40 Тридцять четвертим варіантом здійснення (Варіант здійснення E34) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E13 і R¹ є:



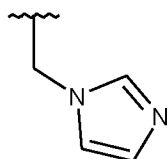
Тридцять п'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E35) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E13 і R¹ є:

5



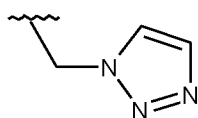
Тридцять шостим варіантом здійснення (Варіант здійснення E36) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E13 і R¹ є:

10



Тридцять сьомим варіантом здійснення (Варіант здійснення E37) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений вище або в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому варіанті здійснення E7-E13 і R¹ є:

15

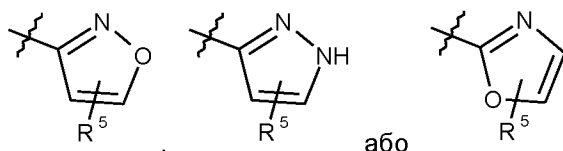


Тридцять дев'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E38) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12, R¹ є -CH₂OR⁴ або -CH₂NR²R⁴; R² є H; і

20

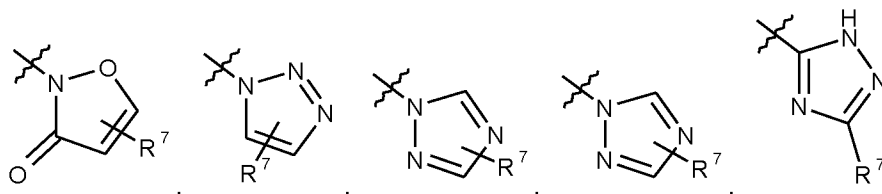
R⁴ вибирають з групи, яка складається з:

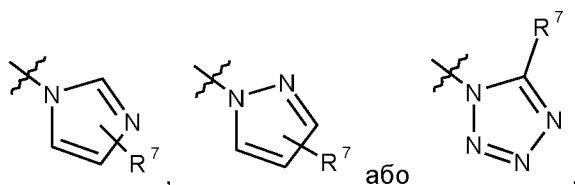
25



Тридцять дев'ятим варіантом здійснення (Варіант здійснення E39) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де А такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6, Е такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12, R¹ є CH₂R⁶ і R⁶ вибирають з групи, яка складається з:

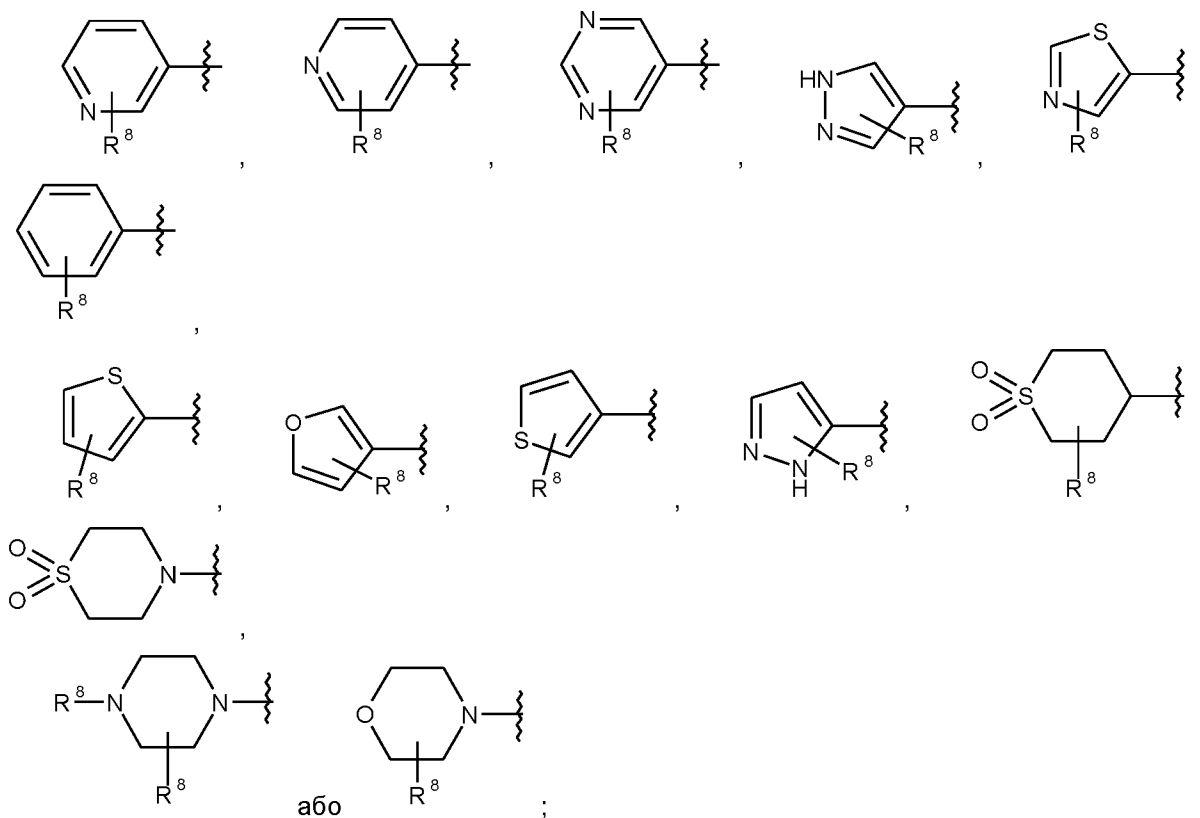
30





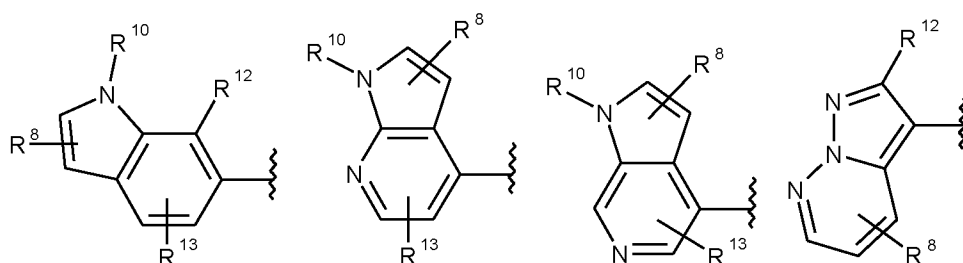
Сороковим варіантом здійснення (Варіант здійснення E40) є сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є:

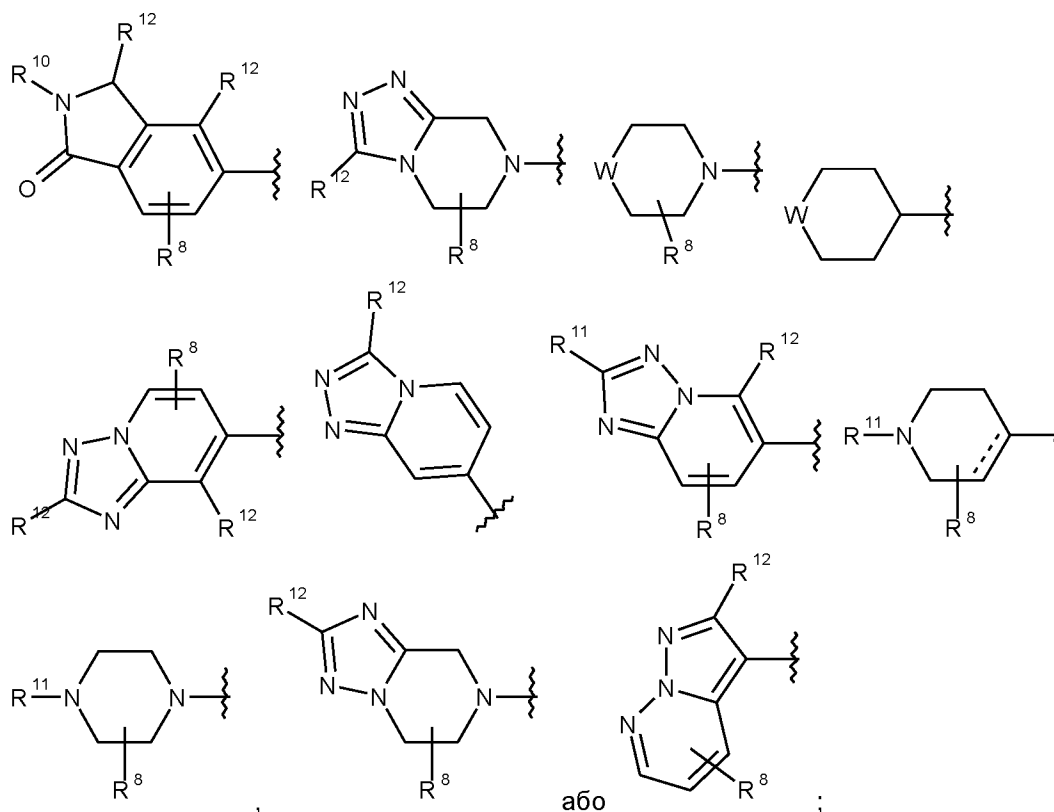
5



де R⁸ представляє аж до чотирьох необов'язкових атомів вуглецю кільця, які можуть бути однаковими або різними, E такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12 і R¹ такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E13-E37.

15 Сорок першим варіантом здійснення (Варіант здійснення E41) є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де E такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E7-E12, R¹ такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E13-E37, A є:





5 де:

кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, бензилу, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^3$, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^3$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-S(=O)(=N)R^2$, $-N(R^2)_2$, $-NR^2COR^3$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-NR^2SO_2R^3$, $-COOH$, $-COR^9$, $-COOR^3$, $-CON(R^2)_2$, $(=N)R^2$ і $-C(R^9)_2N(R^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, $-OCH_3$, $-OH$, $=O$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

R^{10} вибирають з групи, яка складається з H, C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу, де вказаний C_1 - C_6 алкіл і вказаний C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщені від одного до чотирьох замісниками, які незалежно вибрані з групи, яка складається з F, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

R^{11} вибирають з групи, яка складається з H, C_1 - C_6 алкілу і C_3 - C_6 циклоалкілу, $-COR^9$, $-COOR^9$, $-CON(R^9)_2$ і $-SO_2R^9$;

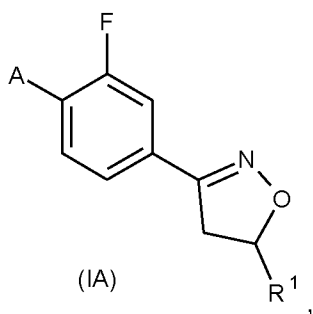
кожен випадок R^{12} незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, бензилу, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^3$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^3$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-S(=O)(=N)R^2$, $-N(R^2)_2$, $-NR^2COR^3$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-NR^2SO_2R^3$, $-COOH$, $-COR^9$, $-COOR^3$, $-CON(R^2)_2$, 4-членного гетероциклу і $-C(R^9)_2N(R^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, 4-членний гетероцикл і бензил необов'язково заміщеним аж до чотирьох метилом, F, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

R^{13} вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, бензилу, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^3$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^3$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-S(=O)(=N)R^2$, $-N(R^2)_2$, $-NR^2COR^3$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-NR^2SO_2R^3$, $-COOH$, $-COR^9$, $-COOR^3$, $-CON(R^2)_2$ і $-C(R^9)_2N(R^2)_2$, де вказаний C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, $-OCH_3$, $-OH$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

W вибирають з групи, яка складається з O, S, SO, SO_2 і $S(=O)(=NH)$; і

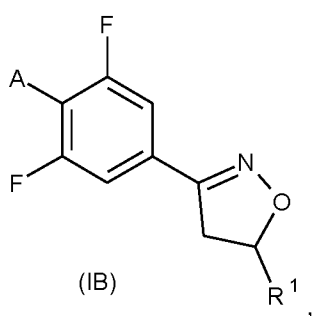
де --- представляє подвійний або одинарний зв'язок, і де всі інші змінні такі, як визначені вище.

Сорок іншим варіантом здійснення (Варіант здійснення E42) є сполука формули IA, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу:



- де:
 R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкілом, CH_2OH , або CH_2R^6 ;
 5 А такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6; і R^6 такий, як визначений вище.

Сорок третім варіантом здійснення (Варіант здійснення E43) є сполука формули IB, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу:

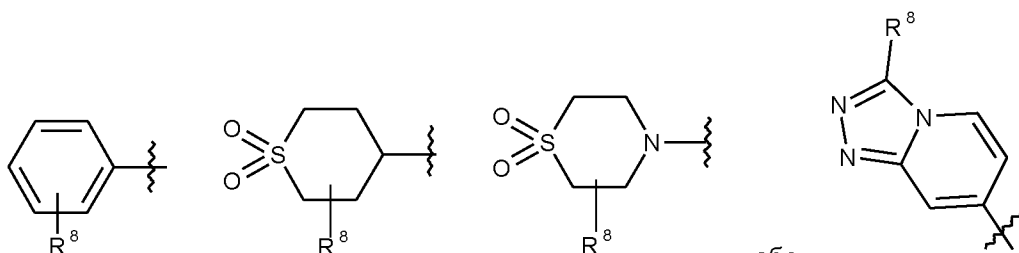


10

- де:
 R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкілом, CH_2OH , або CH_2R^6 ;
 15 А такий, як визначений в будь-якому з варіантів здійснення E1-E6; і R^6 такий, як визначений вище.

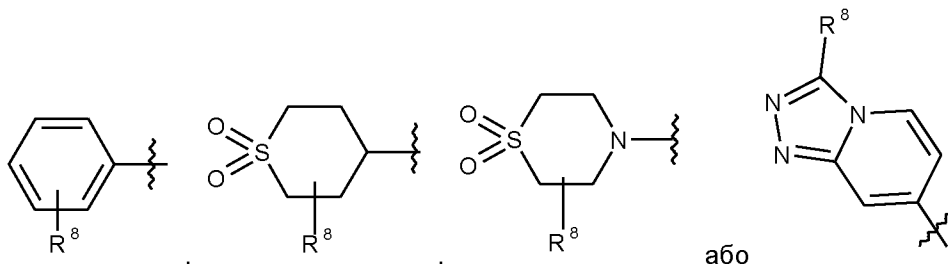
В субваріантах здійснення варіантів здійснення E42 і E43, R^1 є $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$.

У додаткових субваріантах здійснення варіантів здійснення E42 і E43, А є:



- 20 представляє аж до чотирьох замісників вуглецю кільця, які можуть бути однаковими або різними.

У додаткових субваріантах здійснення варіантів здійснення E42 і E43, А є:

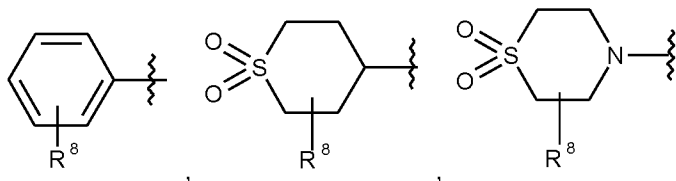


- 25 випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з H, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, де вказаний C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкілгетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, і F; і

R^3 є 4-членним гетероциклоалкілом, де вказаний 4-членний гетероциклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з C_1 -С6алкілу.

У додаткових субваріантах здійснення, А є:

5



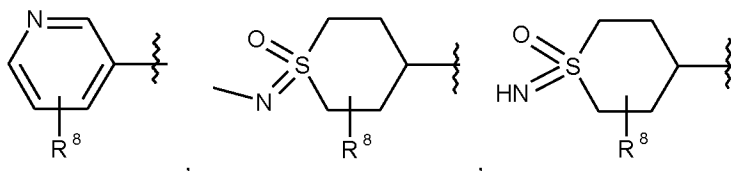
де R^8 представляє аж до чотирьох необов'язкових замісників вуглецю кільця, де кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, галогену, C_1 -С6алкілу, C_3 -С6циклоалкілу, C_1 -С6алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, -Огетероциклоалкілу, бензилу, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^3$, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^3$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-S(=O)(=N)R^2$, $-N(R^2)_2$, $-NR^2COR^3$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-NR^2SO_2R^3$, $-COOH$, $-COR^9$, $-COOR^3$, $-CON(R^2)_2$, $(=N)R^2$ і $-C(R^9)_2N(R^2)_2$, де вказаний C_1 -С6алкіл, C_3 -С6циклоалкіл, C_1 -С6алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, -Огетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщеним аж до чотирьох метилом, F, $-OCH_3$, $-OH$, $=O$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

кожен випадок R^2 незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, C_1 -С6алкілу, C_2 -С6алкенілу і C_3 -С6циклоалкілу, де вказаний C_1 -С6алкіл, вказаний C_2 -С6алкеніл і вказаний C_3 -С6циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$;

R^3 є Н, C_1 -С6алкілом, C_2 -С6алкенілом, 4- або 5-членним гетероциклоалкілом і C_3 -С6циклоалкілом, де вказаний C_1 -С6алкіл, вказаний C_2 -С6алкеніл, 4- або 5-членний гетероциклоалкіл і вказаний C_3 -С6циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 -С6алкілу, гало- C_1 -С6алкілу, CN , $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$; і

кожен випадок R^9 незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, C_1 -С6алкілу і C_3 -С6циклоалкілу.

У додаткових субваріантах здійснення, А є:



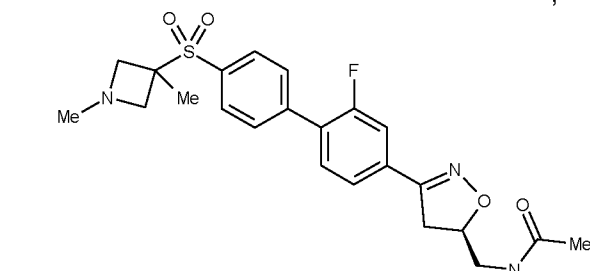
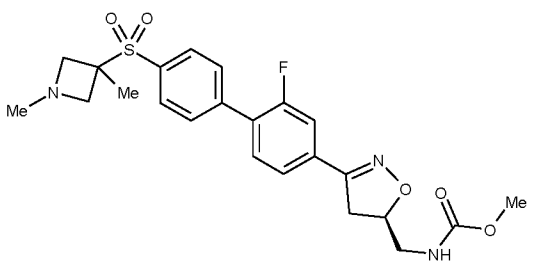
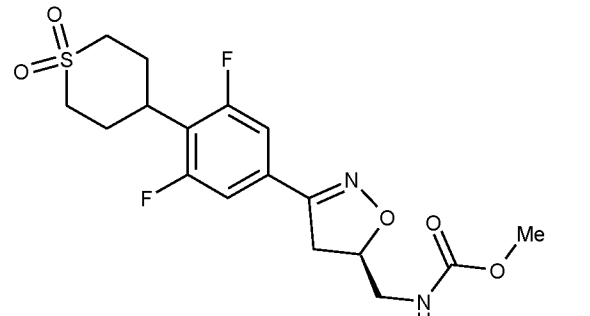
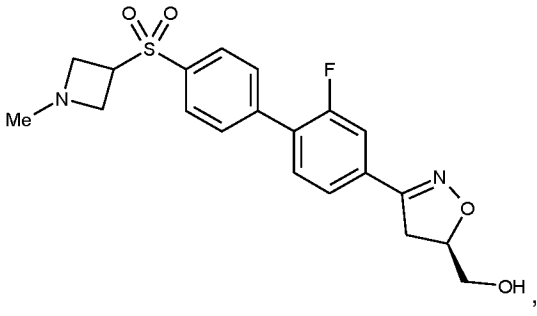
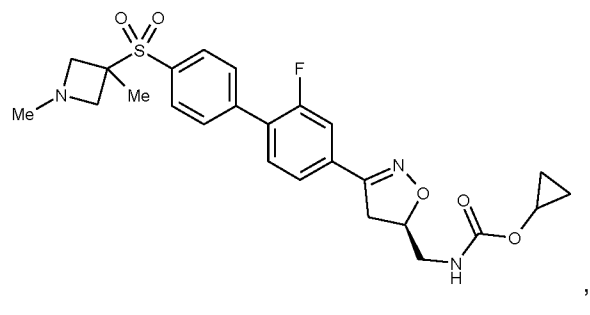
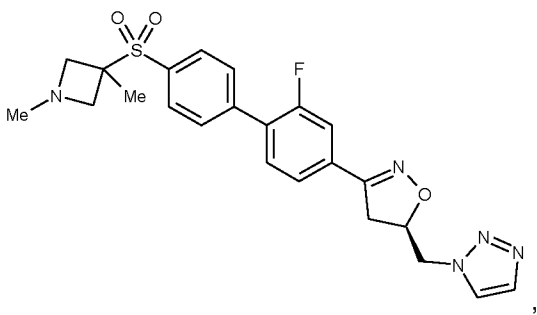
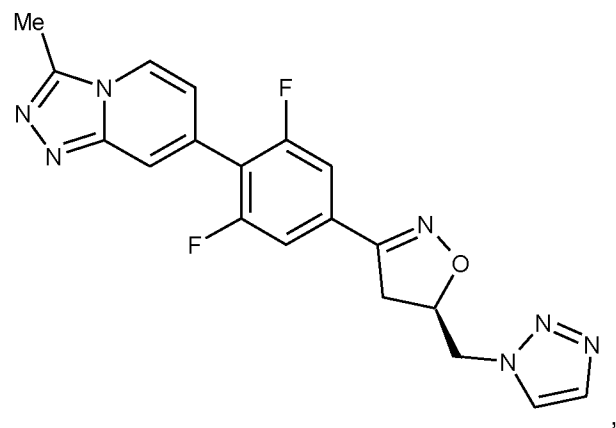
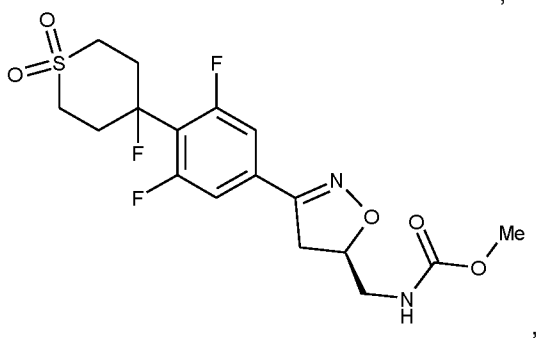
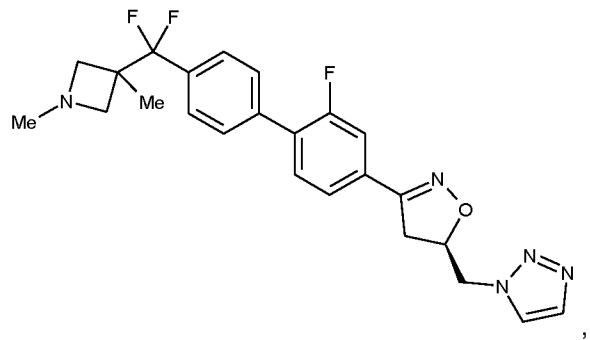
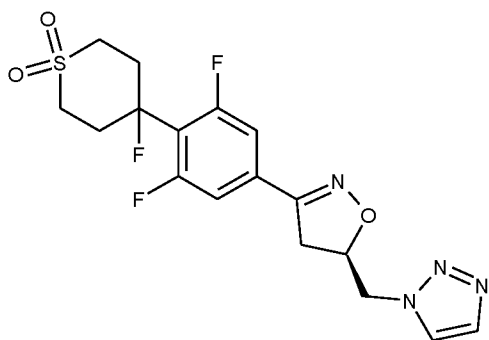
де R^8 представляє аж до чотирьох необов'язкових замісників вуглецю кільця, де кожен випадок R^8 незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 -С6алкілу, C_3 -С6циклоалкілу, C_1 -С6алкілгетероциклоалкілу, гетероциклоалкілу, -Огетероциклоалкілу, бензилу, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^3$, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR^3$, $-SF_5$, $-SCF_3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-S(=O)(=N)R^2$, $-N(R^2)_2$, $-NR^2COR^3$, $-SO_2N(R^2)_2$, $-NR^2SO_2R^3$, $-COOH$, $-COR^9$, $-COOR^3$, $-CON(R^2)_2$, $(=N)R^2$ і $-C(R^9)_2N(R^2)_2$, де вказаний C_1 -С6алкіл, C_3 -С6циклоалкіл, C_1 -С6алкілгетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, -Огетероциклоалкіл і бензил необов'язково заміщені аж до чотирьох метилом, F, $-OCH_3$, $-OH$, $=O$, NH_2 , $NHCH_3$ і $N(CH_3)_2$;

кожен випадок R^2 незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, C_1 -С6алкілу, C_2 -С6алкенілу і C_3 -С6циклоалкілу, де вказаний C_1 -С6алкіл, вказаний C_2 -С6алкеніл і вказаний C_3 -С6циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$;

R^3 є Н, C_1 -С6алкілом, C_2 -С6алкенілом, 4- або 5-членним гетероциклоалкілом і C_3 -С6циклоалкілом, де вказаний C_1 -С6алкіл, вказаний C_2 -С6алкеніл, 4- або 5-членний гетероциклоалкіл і вказаний C_3 -С6циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені аж до чотирьох замісників, які незалежно вибирають з групи, яка складається з галогену, C_1 -С6алкілу, гало- C_1 -С6алкілу, CN , $-OCH_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$ і $-N(CH_3)_2$; і

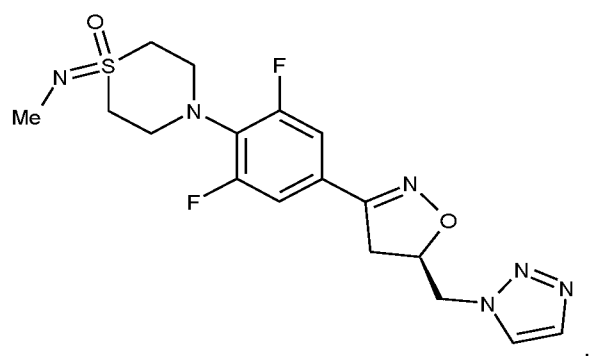
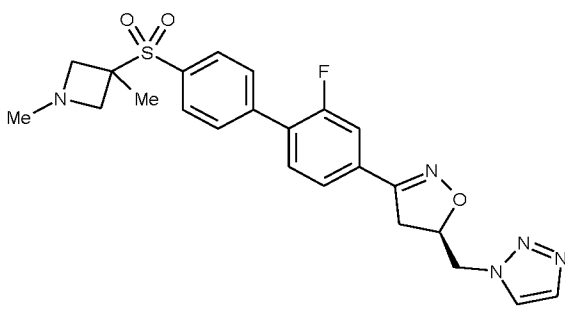
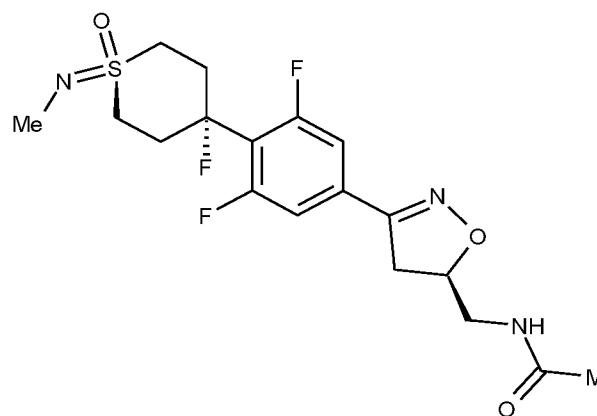
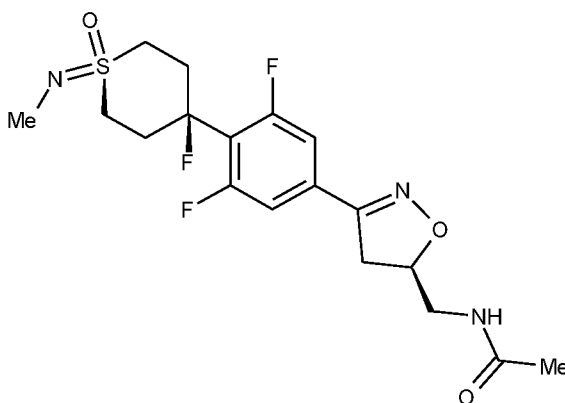
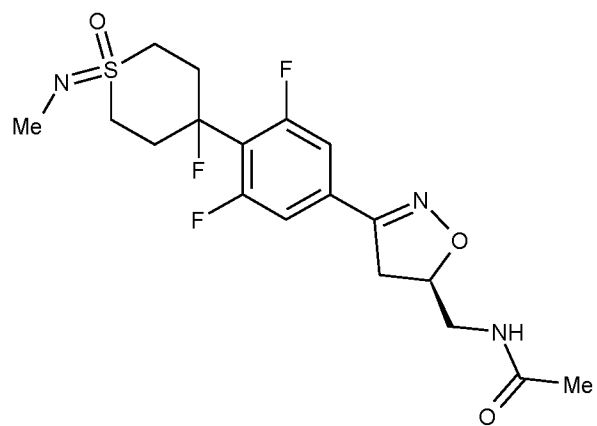
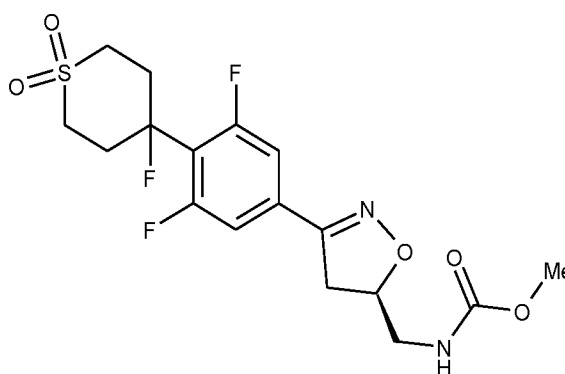
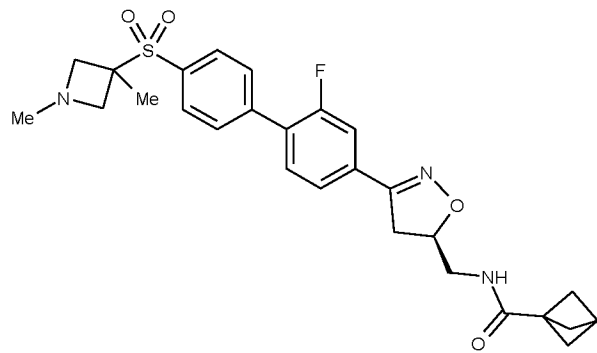
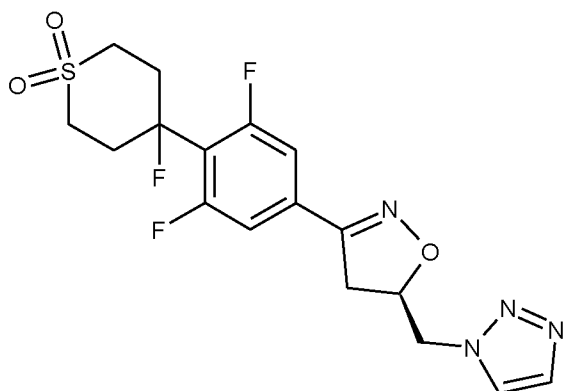
кожен випадок R^9 незалежно вибирають з групи, яка складається з Н, C_1 -С6алкілу і C_3 -С6циклоалкілу.

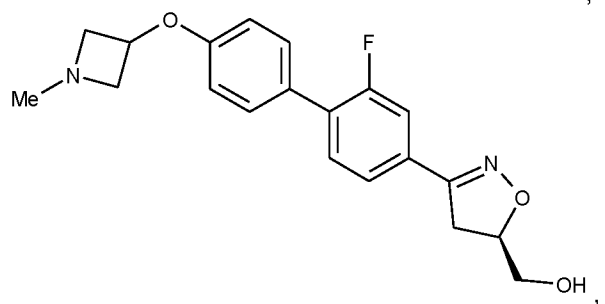
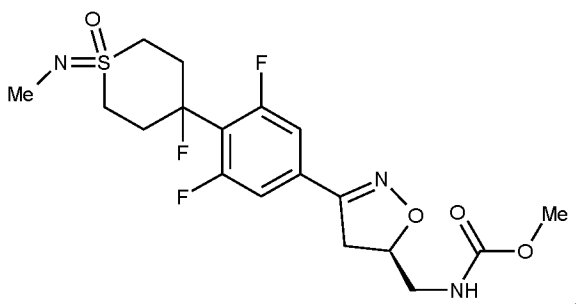
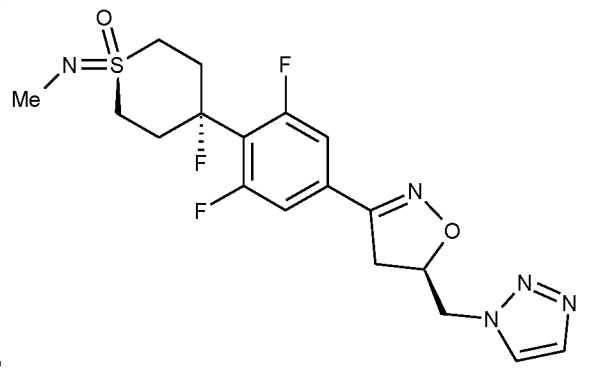
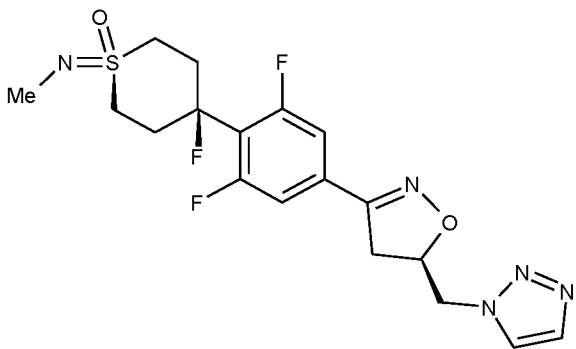
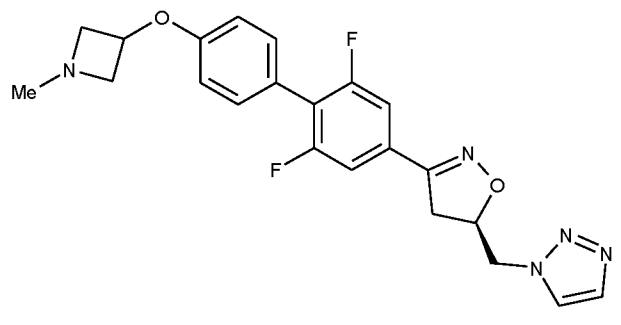
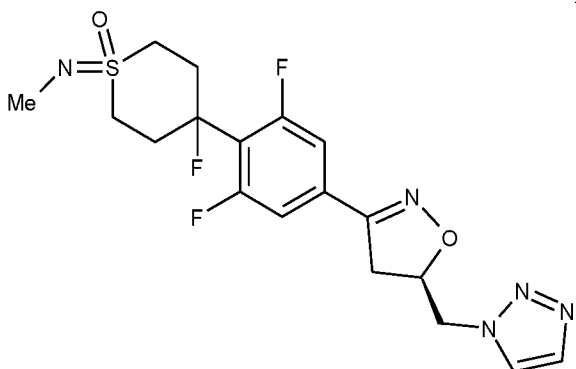
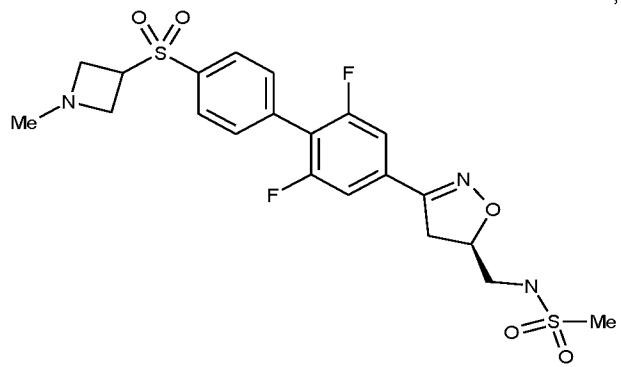
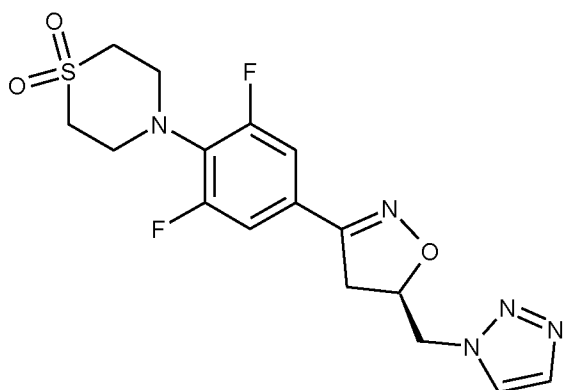
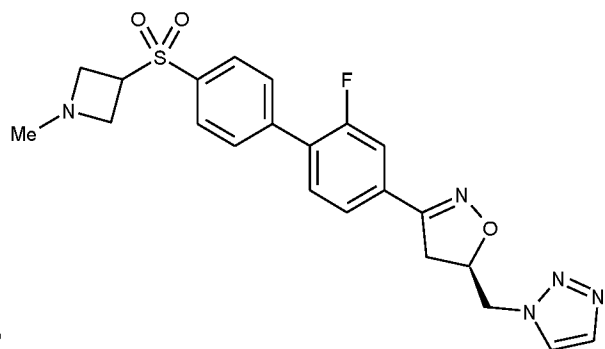
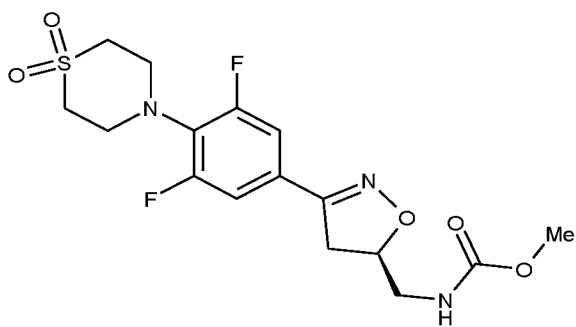
Конкретні варіанти здійснення, описані в даному документі, включають сполуки або їхні фармацевтично прийнятні солі, які мають наступну структуру:

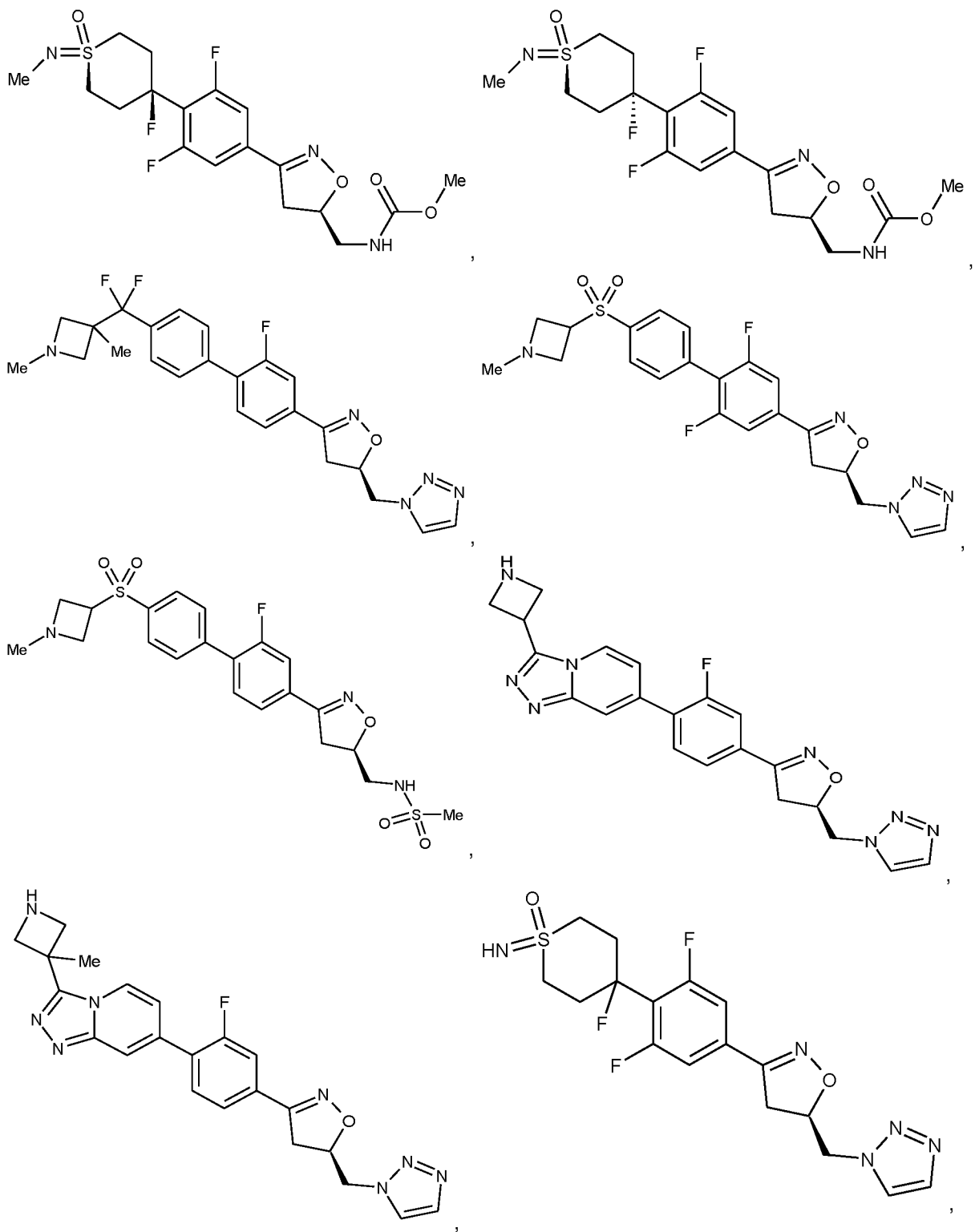


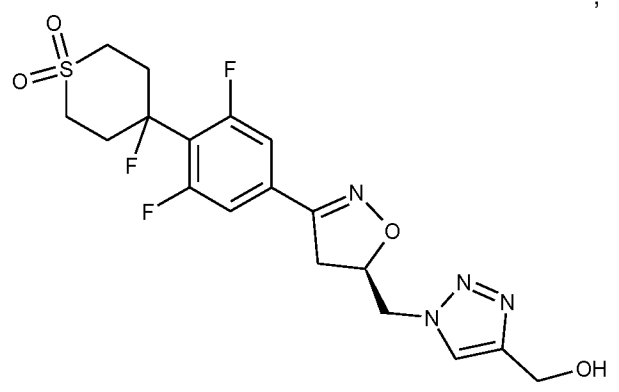
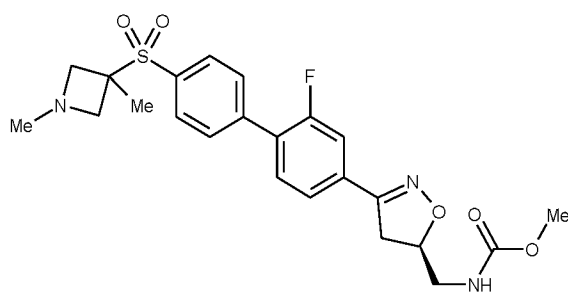
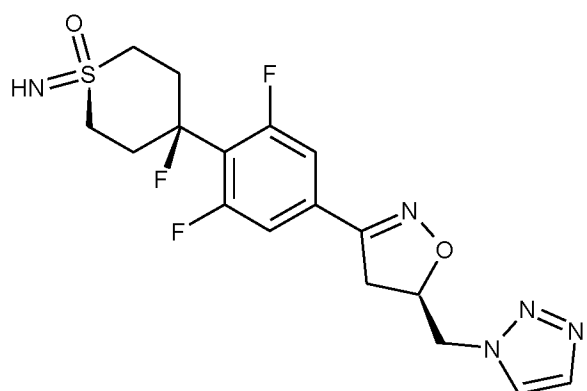
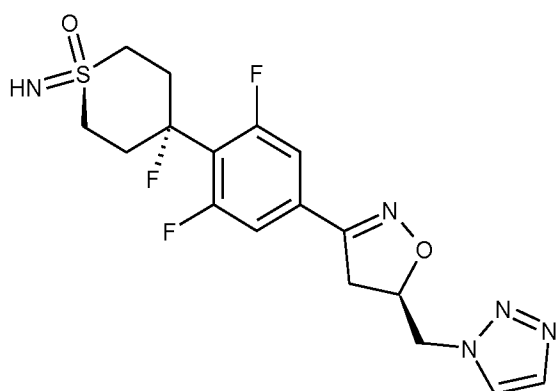
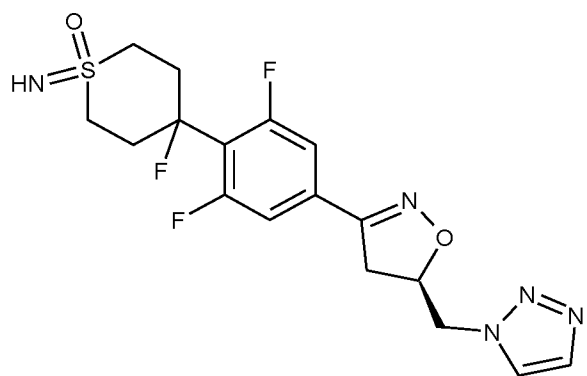
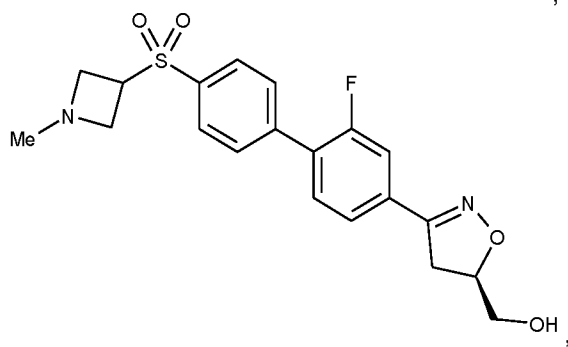
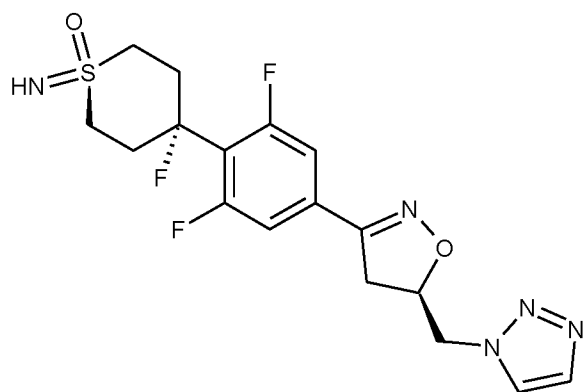
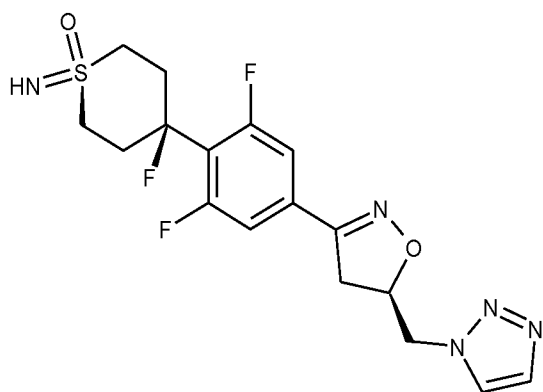
або

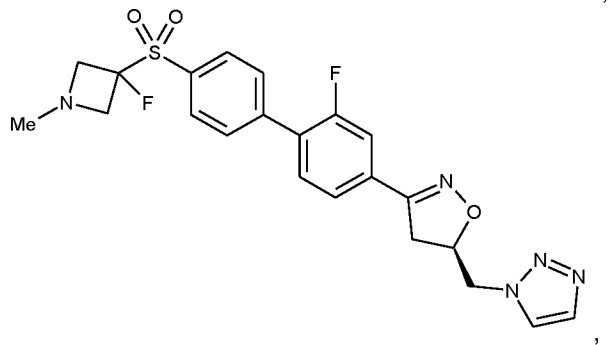
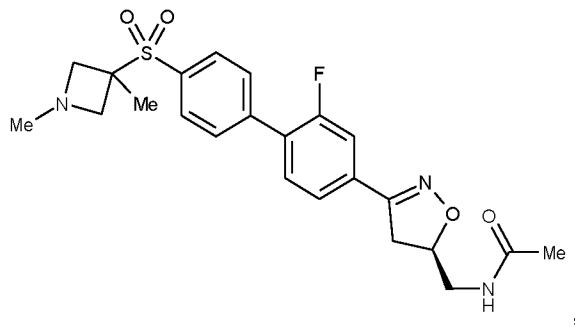
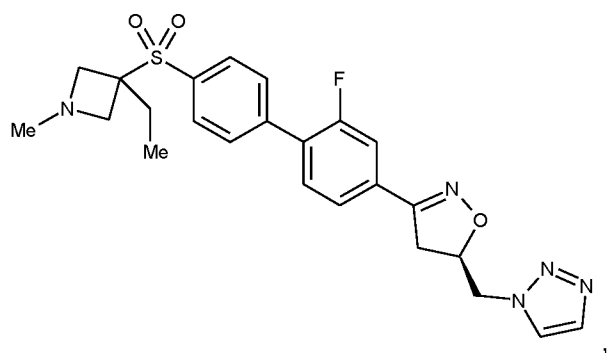
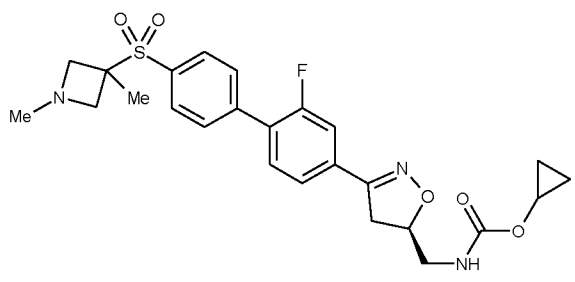
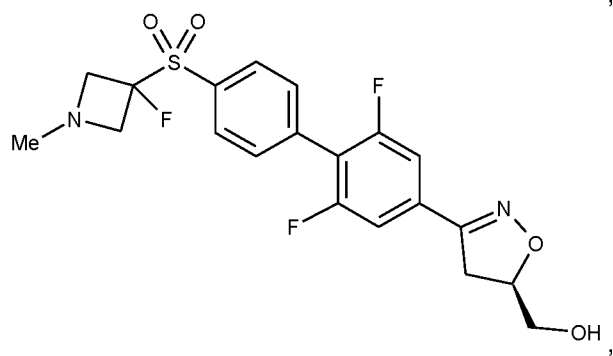
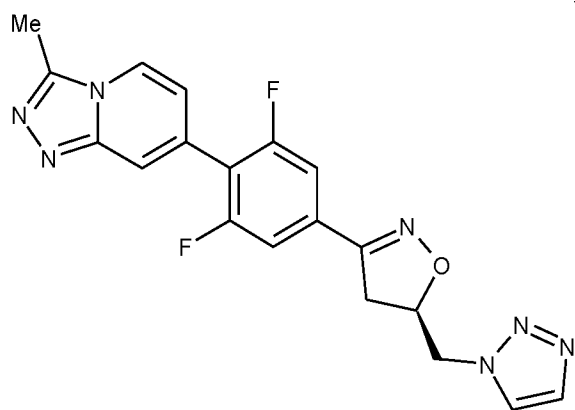
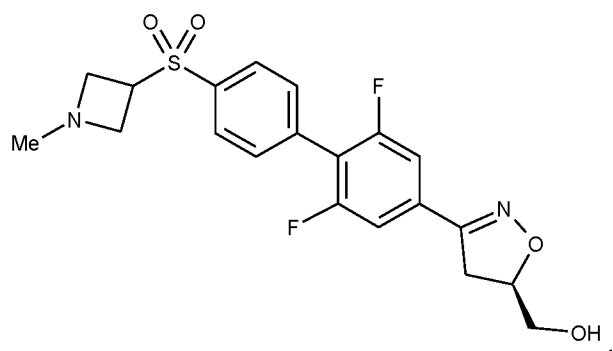
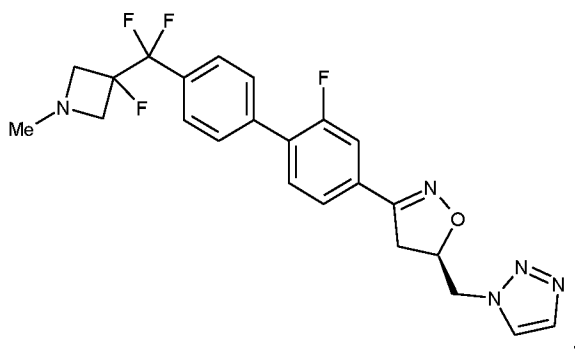
Конкретні варіанти здійснення, описані в даному документі, включають сполуки або їхні фармацевтично прийнятні солі, які мають наступну структуру:

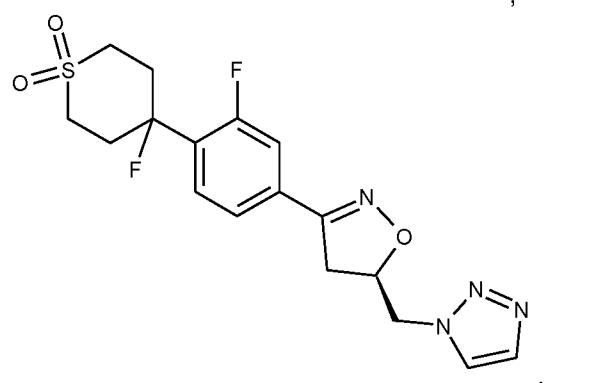
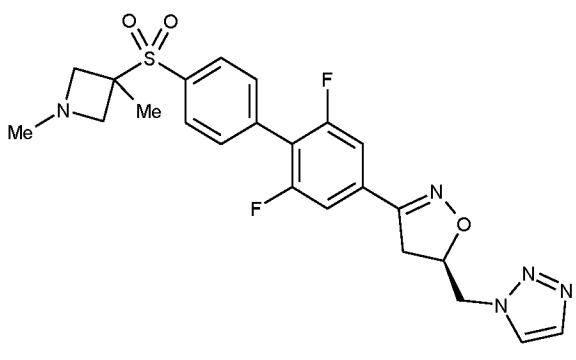
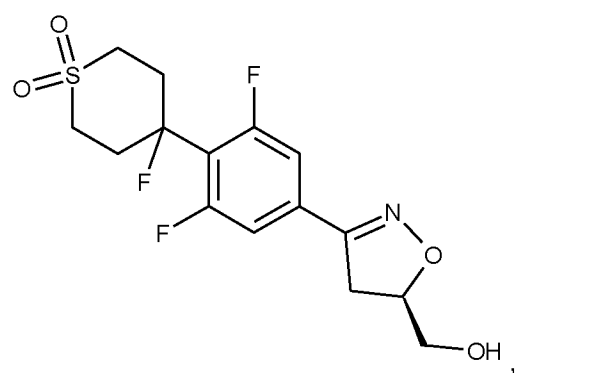
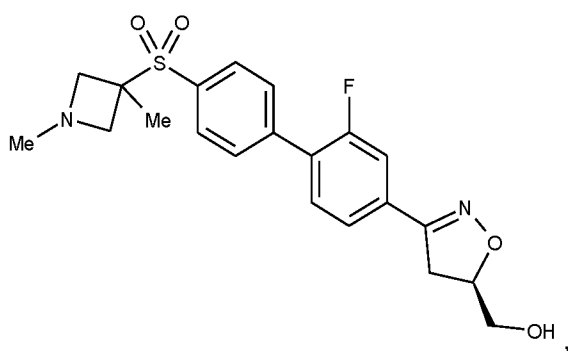
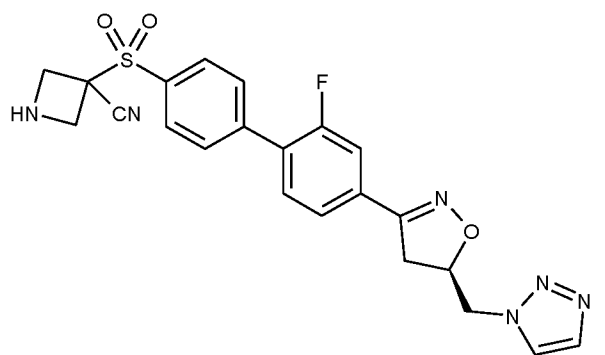
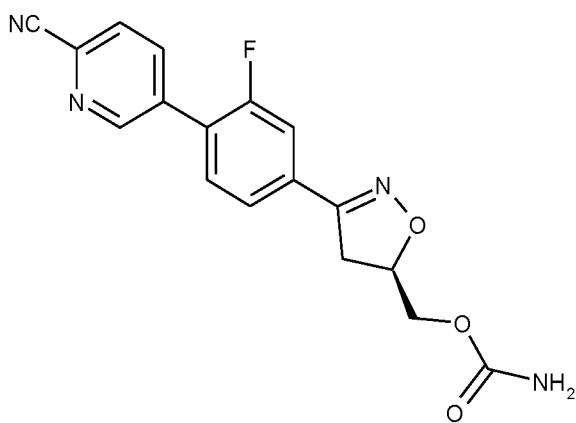
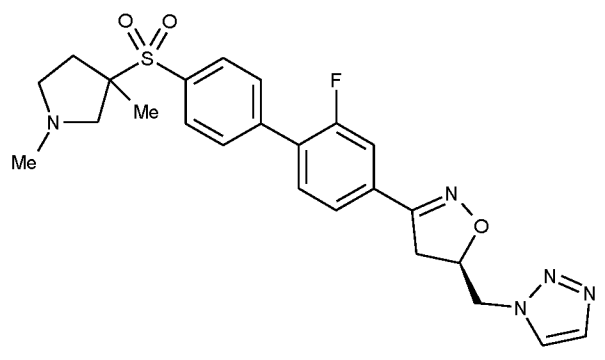
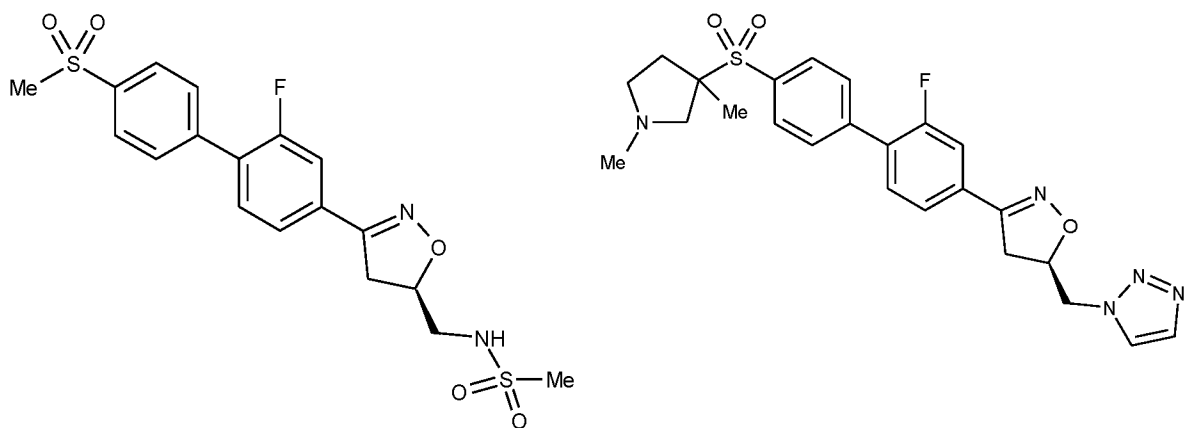


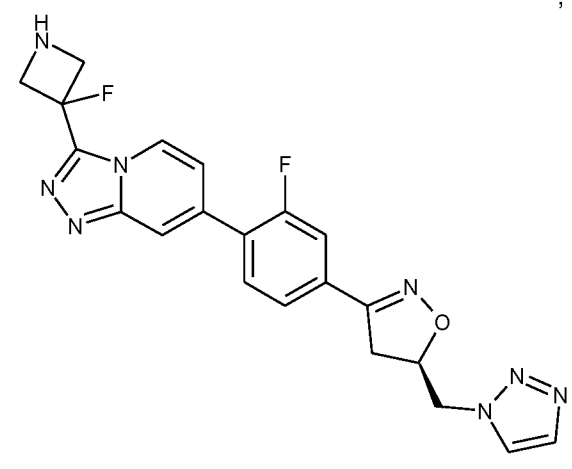
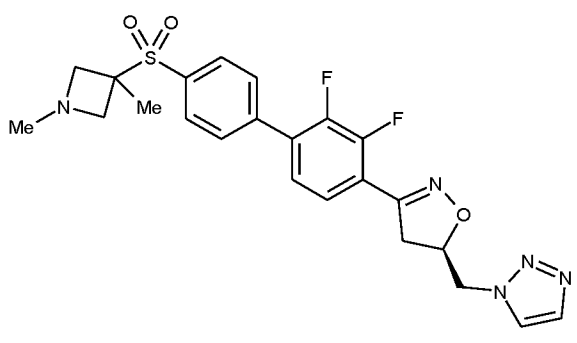
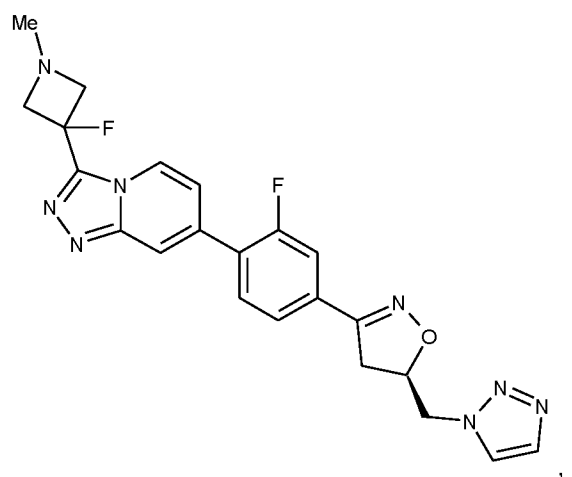
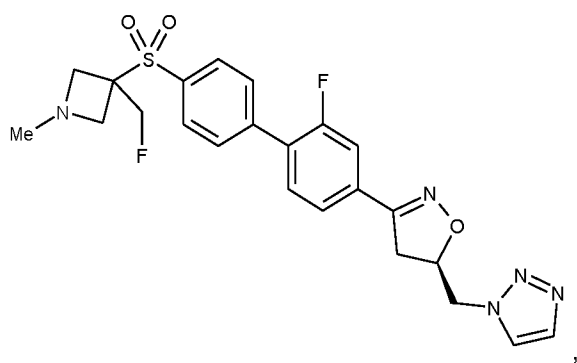
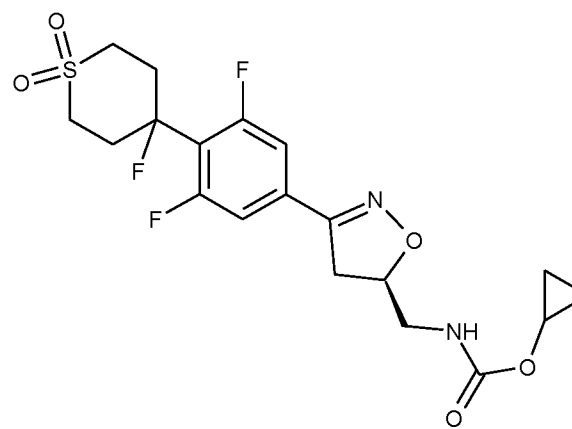
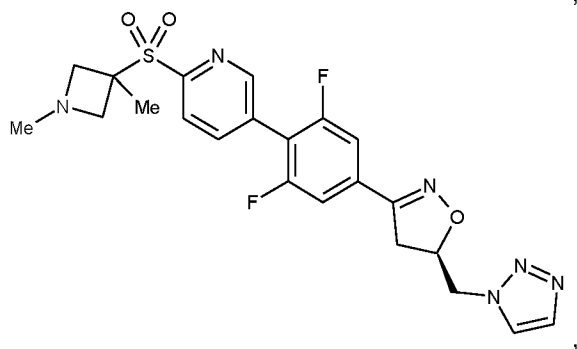
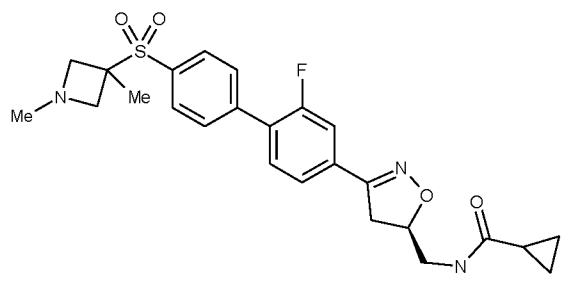
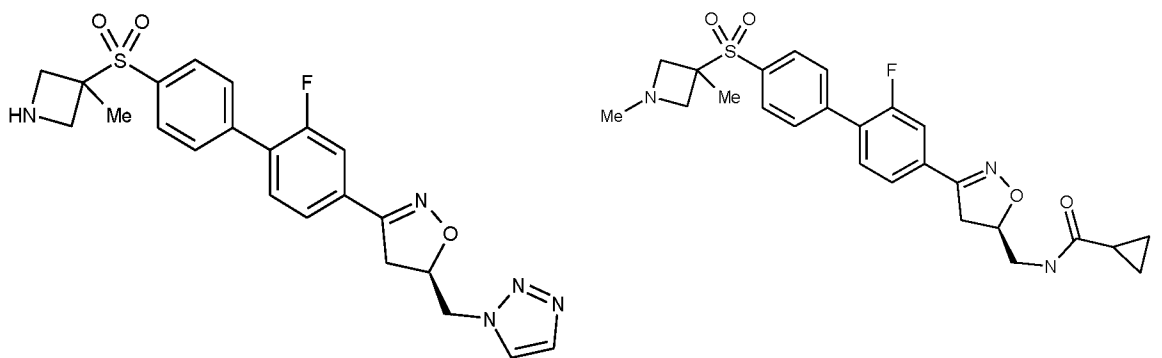


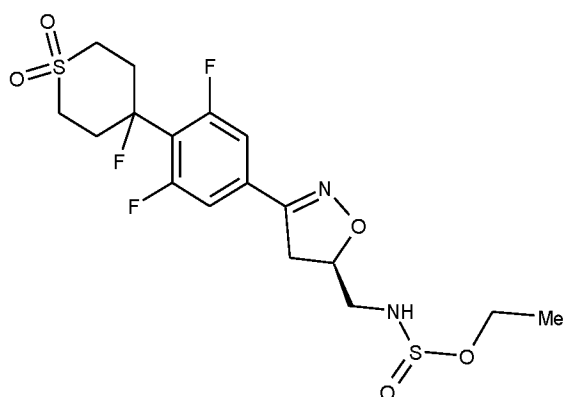
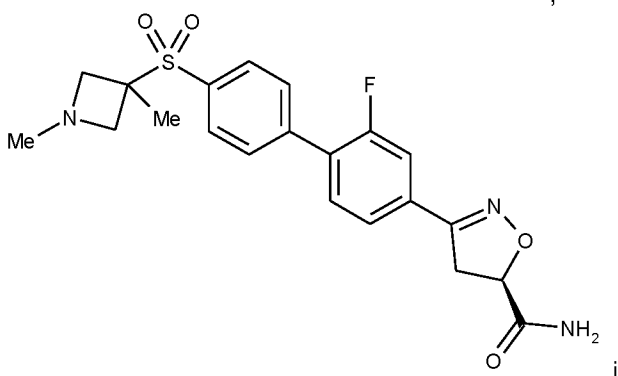
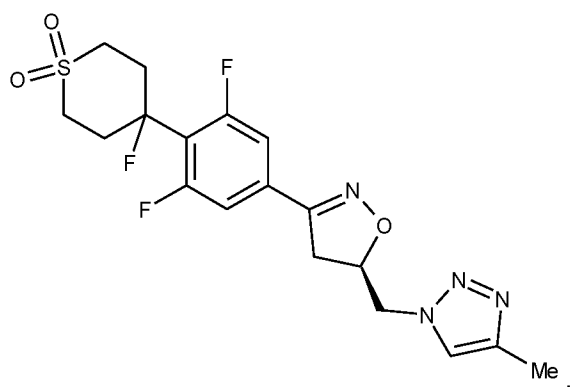
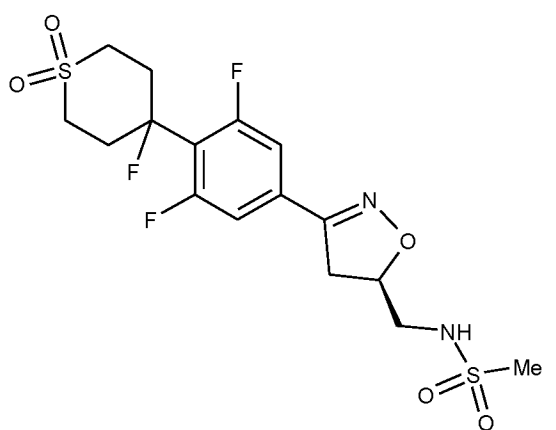
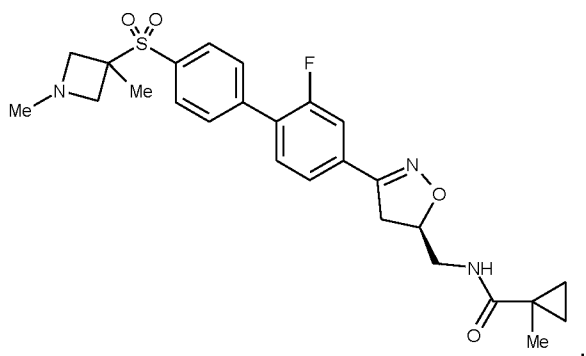




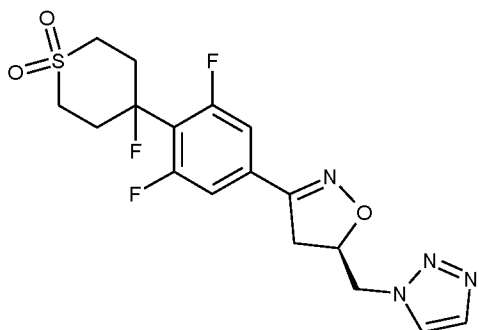




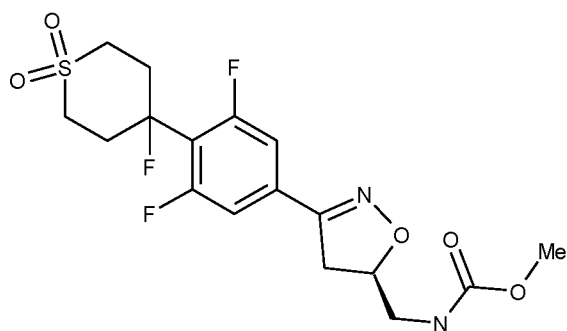




Конкретні варіанти здійснення, описані в даному документі, включають сполуки або їхні фармацевтично прийнятні солі, які мають наступну структуру:



або



5

Посилання на різні варіанти здійснення відносно сполук формули I, зокрема, включає різні варіанти здійснення формули I, такі як формула IA і формула IB, субваріанти здійснення формули IA і формули IB, інші варіанти здійснення, представлені в даному документі, і окремі сполуки, описані в даному документі.

10

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають наступні:

(а) Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки формули I, IA або IB, як визначено в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, і фармацевтично прийнятний носій.

5 (b) Фармацевтична композиція за (а), яка додатково містить другу сполуку, де другою сполукою є антибіотик.

(c) Фармацевтична композиція за (b), де другу сполуку вибирають з групи, яка складається з: етамбутолу, піразинаміду, ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, офлоксацину, канаміцину, амікацину, капреоміцину, стрептоміцину, етіонаміду, протіонаміду, циклосерину, теридидону, пара-аміносаліцилової кислоти, клофазиміну, кларитроміцину, амоксициліну-клавуланату, тіацетазону, меропенему-клавуланату і тіоридазину.

10 (d) Фармацевтична композиція, яка містить (i) сполуку формули I, IA або IB, або її фармацевтично прийнятну сіль і (ii) другу сполуку, де другою сполукою є антибіотик, де сполука формули I, IA або IB і друга сполука, кожна, використовуються в кількості, яка робить

15 комбінацію ефективною для лікування або запобігання бактеріальній інфекції.
(e) Комбінація за (d), де другу сполуку вибирають з групи, яка складається з: етамбутолу, піразинаміду, ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, офлоксацину, канаміцину, амікацину, капреоміцину, стрептоміцину, етіонаміду, протіонаміду, циклосерину, теридидону, пара-аміносаліцилової кислоти, клофазиміну, кларитроміцину, амоксициліну-клавуланату, тіацетазону, меропенему-клавуланату і тіоридазину.

20 (f) Спосіб лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I, IA або IB або її фармацевтично прийнятної солі.

25 (g) Спосіб профілактики і/або лікування бактеріальної інфекції, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I, IA або IB або її фармацевтично прийнятної солі.

(h) Спосіб лікування бактеріальної інфекції, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості композиції за (a), (b), (c), (d) або (e).

30 (i) Спосіб лікування бактеріальної інфекції, викладений в (f), (g) або (h), де бактеріальна інфекція викликана *Mycobacterium tuberculosis*.

(j) Спосіб профілактики і/або лікування мікобактеріальної інфекції, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості композиції, яка містить сполуку, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль.

35 (k) Спосіб лікування мікобактеріальної інфекції, викладений в (j), де мікобактеріальна інфекція викликана *M. tuberculosis*.

(l) Спосіб лікування мікобактеріальної інфекції, викладений в (j), де композицією є композиція з (a), (b), (c), (d) або (e).

Даний винахід також включає сполуку формули I, IA, або IB, або її прийнятну сіль, (i) для використання в, (ii) для використання як лікарського засобу, або (iii) для використання в отриманні (або виробництві) лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, зокрема мікобактеріальної інфекції. В цих застосуваннях, сполуки за даним винаходом можуть необов'язково використовуватися в комбінації з одним або кількома іншими терапевтичними агентами, включаючи етамбутол, піразинамід, ізоніазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, стрептоміцин, етіонамід, протіонамід, циклосерин, теридидон, пара-аміносаліцилова кислота, клофазимін, кларитроміцин, амоксицилін-клавуланат, тіацетазон, меропенем-клавуланат і тіоридазин.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають фармацевтичні композиції, комбінації і способи, викладені вище в (a) - (l), і застосування, викладені в попередньому абзаці, де сполукою за даним винаходом, що використовується в них, є сполука одного з варіантів здійснення, субваріантів здійснення, класів або підкласів, описаних вище. Сполуку необов'язково можна використовувати у формі фармацевтично прийнятної солі в цих варіантах здійснення.

У варіанті здійснення сполук і солей, представлених вище, слід розуміти, що кожний варіант здійснення може бути об'єднаний з одним або кількома іншими варіантами здійснення в тому ступені, в якому така комбінація забезпечує стабільну сполуку або сіль і узгоджується з описом варіанта здійснення. Крім того, слід розуміти, що варіанти здійснення композицій і способів, представлених як (a) - (l) вище, включають всі варіанти здійснення сполук і/або солей, включаючи такі варіанти здійснення, які є результатом комбінацій варіантів здійснення.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають кожен з фармацевтичних композицій, комбінацій, способів і застосувань, викладених в попередніх параграфах, де

сполука даного винаходу або її сіль, які використовуються в ньому, є по суті чистими. Що стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I, IA або IB або її сіль і фармацевтично прийнятний носій і необов'язково один або кілька наповнювачів, слід розуміти, що термін "по суті чистий" стосується сполуки формули I, IA, або IB або її солі як такої; тобто

5 чистоти активного інгредієнта в композиції.

Визначення і скорочення

Використовувані тут терміни мають своє звичайне значення, і значення таких термінів незалежно в кожному випадку їхньої згадки. Незважаючи на це, і за винятком випадків, коли вказане інше, наступні визначення застосовуються у всьому описі і формулі винаходу. Хімічні найменування, загальні найменування і хімічні структури можуть використовуватися як синоніми для опису однієї і тієї ж структури. Якщо хімічна сполука згадується з використанням і хімічної структури, і хімічного найменування, існує двозначність між структурою і назвою, структура переважає. Ці визначення застосовуються незалежно від того, чи використовується термін сам по собі або в поєднанні з іншими термінами, якщо не вказане інше. Відповідно, визначення "алкіл" застосовно до "алкілу", а також до "алкільних" частин "гідроксіалкілу", "галоалкілу", «-О-алкілу» і т. д.

В даному документі і по всьому вказаному опису, наступні терміни, якщо не вказане інше, слід розуміти як такі, що мають наступні значення:

"Алкіл" означає насичені вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими, або їхні комбінації, якщо лише вуглецевий ланцюг не визначений інакше. Інші групи з префіксом "алк", такі як алкокси і алканоїл, також можуть бути лінійними або розгалуженими, або їхніми комбінаціями, якщо вуглецевий ланцюг не визначений інакше. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, октил і подібні.

"Алкеніл" означає вуглецеві ланцюги, які містять, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і які можуть бути лінійними або розгалуженими, або їхні комбінації, якщо не вказане інше. Приклади алкенілу включають вініл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл і подібні.

"Антибіотик" стосується сполуки або композиції, які знижують життєздатність мікроорганізму, або які інгібують ріст або проліферацію мікроорганізму. Фраза "інгібує ріст або проліферацію" означає збільшення часу утворення (тобто часу, необхідного для бактеріальної клітини для поділу або для подвоювання популяції), щонайменше, приблизно 2-кратно. Переважними антибіотиками є такі, які можуть збільшити час утворення, щонайменше, приблизно 10-кратно або більше (наприклад, щонайменше, приблизно 100-кратно або навіть до нескінченності, як у випадку повної загибелі клітин). В даному описі, антибіотик додатково призначений для включення протимікробного, бактеріостатичного або бактеріцидного агента.

"Приблизно" при модифікації кількості (наприклад, кг, л або еквівалентів) речовини або композиції, або значення фізичної властивості, або значення параметра, який характеризує етап процесу (наприклад, температури, за якої здійснюють стадію процесу) або подібне стосується зміни числової величини, яка може відбуватися, наприклад, за допомогою типових процедур вимірювання, поводження і відбирання проб, які задіюються при приготуванні, характеристиці і/або використанні речовини або композиції; через ненавмисну помилку в цих процедурах; через відмінності у виробництві, джерелі або чистоті інгредієнтів, які використовуються для виготовлення або використання композицій або виконання процедур; і подібного. В конкретному варіанті здійснення, "приблизно" може означати зміни $\pm 0,1$, $0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $1,0$, $2,0$, $3,0$, $4,0$ або $5,0$ відповідної одиниці. В даному варіанті здійснення "приблизно" може означати відхилення в межах $\pm 1\%$, 2% , 3% , 4% , 5% , 10% або 20% .

"Ароматична кільцева система" означає моноциклічне, біциклічне або трициклічне ароматичне кільце або кільцеву систему, яка містить 5-14 кільцеві атоми, де, щонайменше, одне з кілець є ароматичним. Використовувані тут ароматичні кільцеві системи включають арили і гетероарили. Цей термін можна використовувати для опису карбоциклічного кільця, конденсованого з арильною групою. Наприклад, 5-7-членний циклоалкіл може бути конденсований через два сусідні кільцеві атоми з 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2 або 3 гетероатомів в кільці, вибраних з групи, яка складається з N, O і S. В іншому прикладі гетеромоноциклічне кільце конденсоване через два кільцеві атоми з фенілом або 5-6-членним гетероарилом, який містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з N, O і S.

"Арил" означає моноциклічне, біциклічне або трициклічне карбоциклічне ароматичне кільце або кільцеву систему, яка містить 5-14 атомів вуглецю, де, щонайменше, одно з кілець є ароматичним. Приклади арилу включають феніл і нафтил.

"Циклоалкіл" означає насичене моноциклічне, біциклічне або місточкове карбоциклічне

кільце, що має певну кількість атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил і тому подібні.

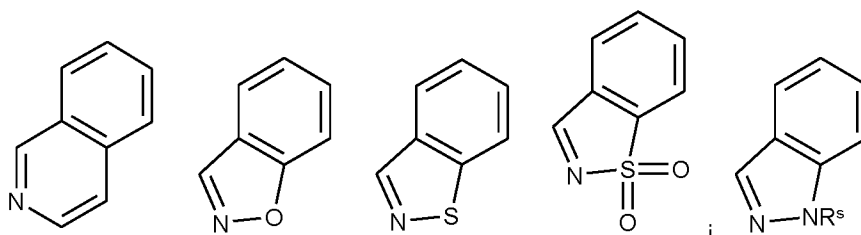
Термін "гетероциклоалкіл", в даному документі, стосується не ароматичної насиченої моноциклічної або поліциклічної кільцевої системи, яка містить від 3 до 11 кільцевих атомів, де від 1 до 4 кільцевих атомів незалежно є O, S або N і решта кільцевих атомів є атомами вуглецю. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через кільцевий атом вуглецю або кільцевий атом азоту (якщо присутній). В одному варіанті здійснення, гетероциклоалкільна група є моноциклічною і має від приблизно 3 до приблизно 7 кільцевих атомів. В іншому варіанті здійснення, гетероциклоалкільна група є моноциклічною і має від приблизно 4 до приблизно 7 кільцевих атомів. В іншому варіанті здійснення, гетероциклоалкільна група є біциклічною і має від приблизно 7 до приблизно 11 кільцевих атомів. У ще одному варіанті здійснення, гетероциклоалкільна група є моноциклічною і має 5 або 6 кільцевих атомів. В одному варіанті здійснення, гетероциклоалкільна група є біциклічною. В кільцевій системі немає сусідніх атомів кисню і/або сірки. Будь-яка група -NH в гетероциклоалкільному кільці може бути захищена, наприклад, як в групі -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) і подібних; такі захищені гетероциклоалкільні групи вважаються частиною цього винаходу. Термін "гетероциклоалкіл" також включає гетероциклоалкільну групу, як визначено вище, яка конденсована з арильним (наприклад, бензольним) або гетероарильним кільцем. Гетероциклоалкільна група може бути необов'язково заміщена одним або кількома "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими або різними, як визначено в даному документі нижче. Атом азоту або сірки гетероциклоалкілу (якщо присутній) може бути необов'язково окиснений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S,S-діоксиду. Необмежувальні приклади моноциклічних гетероциклоалкільних кілець включають оксетаніл, піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тiazолідиніл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дельта-лактам, дельта-лактон, силациклопентан, силапіролідин і подібні, і всі їхні ізомери.

Використовуваний тут, наприклад, у значенні R^1 , «-CH₂NR²COR³» означає «-CH₂NR²C=OR³».

"Резистентний до лікарських засобів" означає, відносно мікобактерій, мікобактерію, яка більше не чутлива до, щонайменше, одного раніше діючого лікарського засобу; яка розвинула здатність протистояти антибіотичній атаці, щонайменше, одного раніше ефективного лікарського засобу. Штам, резистентний до лікарських засобів, може передати цю здатність протистояти своєму потомству. Вказана резистентність може бути викликана випадковими генетичними мутаціями в бактеріальній клітині, які змінюють її чутливість до одного або до різних лікарських засобів.

"Галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

"Гетероарил", в даному документі, стосується ароматичної моноциклічної або поліциклічної кільцевої системи, яка містить від приблизно 5 до приблизно 14 кільцевих атомів, де від 1 до 4 атомів кільця незалежно є O, N, SO₂ або S, і рештою кільцевих атомів є атоми вуглецю. В одному варіанті здійснення, гетероарильна група має від 5 до 10 кільцевих атомів. В іншому варіанті здійснення, гетероарильна група є моноциклічною і має 5 або 6 кільцевих атомів. В іншому варіанті здійснення, гетероарильна група є біциклічною. Гетероарильна група може бути необов'язково заміщена одним або кількома "замісниками кільцевої системи", які можуть бути однаковими або різними і визначені в даному документі нижче. Гетероарильна група приєднана через кільцевий атом вуглецю, і будь-який атом азоту гетероарилу може бути необов'язково окиснений до відповідного N-оксиду. Термін "гетероарил" також включає гетероарильну групу, як визначено вище, яка конденсована з бензольним кільцем. Необмежувальні приклади гетероарилів включають піридил, піразиніл, фураніл, тієніл, піримідиніл, піридон (включаючи N-заміщені піридини), ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, піролід, триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазиніл, оксіндоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, хінолініл, імідазоліл, бензімідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл, тієнопіримідил, пірролопіридил, імідазолпіридил, ізохінолініл, бензоазаіндоліл, 1,2,4-триазиніл, бензотіазоліл і подібні, і всі їхні ізомерні форми. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, гетероарилом є піридин. Приклади біциклічних кілець включають:



"Гетероцикл" означає моноциклічну або біциклічну насичену, частково ненасичену, ненасичену або ароматичну кільцеву систему, яка містить 5-10 атомів і містить, щонайменше, один кільцевий гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N, S, SO₂ і O. У вибраному варіанті здійснення, кільцева система містить 1-4 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з N, S, SO₂ і O. Коли гетероцикл містить два кільця, кільця можуть бути конденсованими, містчковими або спіроциклічними. Гетероцикл включає гетероарили і гетероциклоалкіли.

"Оксо" означає атом кисню, з'єднаний з іншим атомом подвійним зв'язком, і його можна представити як «= O».

"Туберкульоз" включає хворобливі стани, які звичайно пов'язані з інфекціями, які викликаються видами мікобактерій, які включають комплекс *M. tuberculosis*. Термін "туберкульоз" також пов'язаний з мікобактеріальними інфекціями, які викликаються мікобактеріями, які відрізняються від *M. tuberculosis* (MOTT). Інші види мікобактерій включають *M. avium-intracellulare*, *M. kansarii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. leprae*, *M. africanum*, and *M. microti*, *M. avium paratuberculosis*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. marinum* і *M. ulcerans*.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено початково, або як визначено в будь-якому з попередніх варіантів здійснення, підваріантів здійснення, аспектів, класів або підкласів, де сполука або її сіль знаходиться в по суті чистій формі. Використовуваний тут термін "по суті чистий" означає, щонайменше, приблизно 60 % мас., звичайно, щонайменше, приблизно 70 % мас., переважно, щонайменше, приблизно 80 % мас., більше переважно, щонайменше, приблизно 90 % мас. (наприклад, від приблизно 90 % мас. до приблизно 99 % мас.), навіть більше переважно, щонайменше, приблизно 95 % мас. (наприклад, від приблизно 95 % мас. до приблизно 99 % мас. або від приблизно 98 % мас. до 100 % мас.) і найбільш переважно, щонайменше, приблизно 99 % мас. (наприклад, 100 % мас.) продукту, який містить сполуку формули I, IA або IB, або сіль формули I, IA або IB (наприклад, продукт, виділений з реакційної суміші, яка дає сполуку або сіль), що складається зі сполуки або солі. Рівень чистоти сполук і солей може бути визначений за допомогою стандартного способу аналізу, такого як тонкошарова хроматографія, гель-електрофорез, високоефективна рідинна хроматографія і/або мас-спектрометрія. Якщо використовується більше одного способу аналізу, і ці способи дають експериментально значущі відмінності в певному рівні чистоти, то пріоритетним є спосіб, який забезпечує найвищий рівень чистоти. Сполукою або сіллю 100 % чистоти є сполука або сіль, яка не містить виявлених домішок, які визначаються стандартним способом аналізу. Що стосується сполуки за винаходом, яка має один або кілька асиметричних центрів і може зустрічатися у вигляді сумішей стереоізомерів, по суті чистою сполукою може бути або по суті чистою сумішю стереоізомерів, або по суті чистим індивідуальним діастереомером або енантіомером.

Даний винахід охоплює всі стереоізомерні форми сполук формули I, формули IA і формули IB. Якщо не указана конкретна стереохімія, даний винахід призначений для охоплення всіх таких ізомерних форм цих сполук. Всі центри асиметрії, які присутні в сполуках формули I, формули IA і формули IB, можуть незалежно один від одного мати (R) конфігурацію або (S) конфігурацію. Коли зв'язки з хіральним вуглецем зображені у вигляді прямих ліній в структурних формулах винаходу, мається на увазі, що обидві конфігурації (R) і (S) хірального вуглецю і, відповідно, обидва енантіомери і їхні суміші охоплюються формулою. Так само, коли назва сполуки приводиться без хірального позначення для хірального вуглецю, мається на увазі, що і (R) і (S) конфігурації хірального вуглецю і, відповідно, індивідуальні енантіомери і їхні суміші охоплюються найменуванням. Отримання конкретних стереоізомерів або їхніх сумішей може бути ідентифіковано в прикладах, де були отримані такі стереоізомери або суміші, але це ніяким чином не обмежує включення всіх стереоізомерів і їхніх сумішей в об'єм даного винаходу.

Винахід включає всі можливі енантіомери і діастереомери і суміші двох або більше стереоізомерів, наприклад суміші енантіомерів і/або діастереомерів, у всіх співвідношеннях.

Таким чином, енантіомери є об'єктом винаходу в енантіомерно чистій формі, як лівообертальні, так і правообертальні антиподи, у формі рацематів і у формі сумішей двох енантіомерів у всіх співвідношеннях. У випадку цис/транс ізомерії винахід включає як цис форму, так і транс форму, а також суміші цих форм у всіх співвідношеннях. За бажанням, отримання індивідуальних стереоізомерів можна здійснювати шляхом розділення суміші звичайними способами, наприклад хроматографією або кристалізацією, з використанням стереохімічно однорідних вихідних матеріалів для синтезу або стереоселективним синтезом. Необов'язково, дериватизацію можна здійснювати перед розділенням стереоізомерів. Розділення суміші стереоізомерів можна здійснювати на проміжній стадії під час синтезу сполуки формули I, формули IA або формули IB, або його можна здійснювати на кінцевому рацемічному продукті. Абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою рентгенівської кристалографії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які за необхідністю дериватизуються за допомогою реагенту, який містить стереогенний центр відомої конфігурації. Якщо сполуки даного винаходу здатні до таутомеризації, всі індивідуальні таутомери, а також їхні суміші включені в об'єм цього винаходу. Якщо не вказаний конкретний ізомер, сіль, сольват (включаючи гідрати) або сольватована сіль такого рацемата, енантіомера, діастереомера або таутомера, даний винахід включає всі такі ізомери, а також солі, сольвати (включаючи гідрати) і сольватовані солі таких рацематів, енантіомерів, діастереомерів і таутомерів, і їхні суміші.

Коли будь-яка змінна (наприклад, R^1 , R^a і т. д.) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті або у формулі I, її визначення в кожному випадку не залежить від її визначення в кожному іншому випадку. Крім того, комбінації замісників і/або змінних допустимі, лише якщо такі комбінації приводять до стабільних сполук. Хвиляста лінія поперек зв'язку у змінній замісника представляє точку приєднання.

Відповідно до стандартної номенклатури, яка використовується на всій протяжності цього опису, кінцева частина позначеного бічного ланцюга описується останньою, їй передують суміжні функціональні групи в напрямку до точки приєднання.

При виборі сполук даного винаходу фахівець в даній галузі техніки зрозуміє, що різні замісники, тобто R^1 , R^2 і т. д., повинні бути вибрані відповідно до добре відомих принципів зв'язності і стабільності хімічної структури.

Термін "заміщений" означає, що один або кілька атомів водню на позначеному атомі заміщені вибраними з вказаної групи, за умови, що нормальна валентність позначеного атома у існуючих обставинах не перевищується і що заміщення приводить до стабільної сполуки. Вважається, що термін "заміщений" включає кілька ступенів заміщення вказаним замісником. Якщо описано або заявлено кілька замісників, заміщена сполука може бути незалежно заміщена одним або кількома з описаних або заявлених замісників, одним або множиною. Під "незалежно заміщеним" мається на увазі, що (два або кілька) замісників можуть бути однаковими або різними.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мається на увазі сполука, яка достатньо стійка, щоб витримати виділення з реакційної суміші до корисного ступеня чистоти, і чия структура і властивості залишаються або можуть залишатися практично незмінними протягом певного періоду часу. Достатньо, щоб дозволити використовувати сполуки для цілей, описаних в даному документі (наприклад, терапевтичного введення суб'єкту). Сполуки за даним винаходом обмежені стабільними сполуками формули I.

Коли група, наприклад C_1 - C_8 алкіл, указана як заміщена, такі заміщення також можуть бути, якщо така група є частиною більшого замісника, наприклад, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_3 - C_7 циклоалкіл і $-C_1$ - C_8 алкіл-арил.

В сполуках Формули I, IA і IB атоми можуть проявляти свій природний ізотопний вміст, або один або кілька атомів можуть бути штучно збагачені конкретним ізотопом, який має той же атомний номер, але атомну масу або масово число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, яке переважно зустрічається в природі. Мається на увазі, що даний винахід включає всі прийнятні ізотопні варіанти сполук формул I, IA і IB. Наприклад, різні ізотопні форми водню (H) включають протій (1H) і дейтерій (2H або D). Протій є переважаючим ізотопом водню, який зустрічається в природі. Збагачення дейтерієм може дати певні терапевтичні переваги, такі як збільшення періоду напівжиття *in vivo* або зниження вимог до дозування, або може дати сполуку, яка використовується як стандарт для характеристики біологічних зразків. Сполуки, збагачені ізотопами формул I, IA і IB, можуть бути отримані без надмірного експериментування звичайними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки, або способами, аналогічними тим, які описані в прикладах в даному документі, з використанням відповідних реагентів і/або проміжних сполук, збагачених ізотопами.

Якщо прямо не вказане інше в конкретному контексті, будь-яке з різних циклічних кілець і

кільцевих систем, описаних в даному документі, може бути приєднане до решти частини сполуки на будь-якому кільцевому атомі (тобто будь-якому атомі вуглецю або будь-якому гетероатомі) за умови, що буде отримана стабільна сполука.

Якщо прямо не вказане інше, всі діапазони, вказані в даному документі, є включними.

Наприклад, гетероароматичне кільце, описане як таке, що містить "1-4 гетероатоми", означає, що кільце може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми. Також слід розуміти, що будь-який процитований тут діапазон включає всі піддіапазони в цьому діапазоні. Таким чином, наприклад, гетероциклічне кільце, описане як таке, що містить "1-4 гетероатоми", включає як свої аспекти гетероциклічні кільця, які містять 2-4 гетероатоми, 3 або 4 гетероатоми, 1-3 гетероатоми, 2 або 3 гетероатоми, 1 або 2 гетероатоми, 1 гетероатом, 2 гетероатоми, 3 гетероатоми і 4 гетероатоми. Аналогічно, C₁₋₆ при використанні з ланцюгом, наприклад алкільним ланцюгом, означає, що ланцюг може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Вона також включає всі діапазони, які містяться в ній, включаючи C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆ і решту всіх можливих комбінацій.

Слід також вказати, що будь-який вуглець, а також гетероатом з незадоволеними валентностями в тексті, схемах, прикладах і таблицях, в даному документі, як вважається, має достатню кількість атомів водню, щоб задовольнити валентність.

Коли будь-яка змінна або замісник (наприклад, алкіл, R⁸, R¹¹ і т. д.) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті або у формулі (I), його визначення в кожному випадку не залежить від його визначення в кожному іншому випадку, якщо не вказане інше.

Термін "сполука" стосується вільної сполуки і, якщо вони стабільні, будь-якого її гідрату або сольвату. Гідратом є сполука, яка утворює комплекс з водою, і сольватом є сполука, яка утворює комплекс з органічним розчинником.

Як вказано вище, сполуки даного винаходу можна використовувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Слід розуміти, що в контексті даного винаходу сполуки даного винаходу можуть також включати фармацевтично прийнятні солі, а також солі, які не є фармацевтично прийнятними, коли вони використовуються як попередники вільних сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей або в інших синтетичних маніпуляціях.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, яка має ефективність вихідної сполуки і яка не є небажаною з біологічної або іншої точки зору (наприклад, не є токсичної або шкідливої для її реципієнта). Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних не токсичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Солі основних сполук, які охоплюються терміном "фармацевтично прийнятна сіль", стосуються не токсичних солей сполук за даним винаходом, які звичайно отримують взаємодією вільної основи з прийнятною органічною або неорганічною кислотою. Типові солі основних сполук даного винаходу включають, але не обмежуються ними, наступні: ацетат, аскорбат, адипат, альгінат, аспірат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, бутират, камфорат, камфорульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, додецилсульфанат, едетат, едисулат, естолат, езилат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гліколіларсанілат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гексилпрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, 2-гідроксіетансульфонат, гідроксинафтоат, йодид, ізонікотинат, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, мигдалят, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, 2-нафталінсульфонат, напсилат, нікотинат, нітрат, амонієву сіль N-метилглюкаміну, олеат, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, пектинат, персульфат, фосфат/дифосфат, пімелат, фенілпропіонат, полігалактуронат, пропіонат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тарtrat, теоклат, тіоціанат, тозилат, триетіодид, трифторацетат, ундеканат, валерат і подібні. Крім того, якщо сполуки за винаходом несуть кислотну групу, їхні прийнятні фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежені ними, солі, отримані з неорганічних основ, включаючи алюміній, амоній, кальцій, мідь, тривалентне залізо, двовалентне залізо, літій, магній, тривалентний марганець, двовалентний марганець, калій, натрій, цинк і подібні. Особливо переважні солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основаних, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, циклічних амінів, дициклогексиламінів і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етиламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурины, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін,

трометамін і подібні. Також включені основні азотовмісні групи, які можуть бути кватернізовані такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлорид, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил, діетил, дибутил; і діамілсульфати, галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди, і інші.

Ці солі можуть бути отримані відомими способами, наприклад, шляхом змішування сполуки за даним винаходом з еквівалентною кількістю і розчину, який містить бажану кислоту, основу або подібне, і потім збирання бажаної солі шляхом фільтрування солі або відгонки розчинника. Сполуки за даним винаходом і їхні солі можуть утворювати сольвати з розчинником, таким як вода, етанол або гліцерин. Сполуки за даним винаходом можуть утворювати кислотно-адитивну сіль і сіль з основою одночасно залежно від типу замісника бічного ланцюга.

Сполуки за винаходом також можна використовувати у формі проліків. Наприклад, водень в -COOH можна замінити будь-якою з наступних груп: C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₇циклогетероалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₃₋₇циклогетероалкіл, арил, -C₁₋₁₀алкіларил, гетероарил і -C₁₋₁₀алкілгетероарил. Будь-який C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₇циклогетероалкіл також може бути заміщений. Будь-який арил або гетероарил також може бути заміщений, як указано.

Як викладено вище, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, IA або IB даного винаходу, необов'язково один або кілька інших активних компонентів і фармацевтично прийнятний носій. Характеристики носія будуть залежати від шляху введення. Під "фармацевтично прийнятним" мається на увазі, що інгредієнти фармацевтичної композиції повинні бути сумісними один з одним, не впливати на ефективність активного інгредієнта(ів) і не бути шкідливими (наприклад, токсичними) для їхнього реципієнта. Таким чином, композиції згідно з винаходом можуть, крім інгібітора, містити розріджувачі, наповнювачі, солі, буфери, стабілізатори, солюбілізатори і інші матеріали, добре відомі в даній галузі техніки.

Також, як викладено вище, даний винахід включає спосіб лікування бактеріальної інфекції, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості формули I, IA або IB або її фармацевтично прийнятної солі. Використовуваний тут термін "суб'єкт" (або, альтернативно, "пацієнт") стосується тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, яка була об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Термін "введення" і його варіанти (наприклад, "введення" сполуки) відносно сполуки формули I, IA або IB означають надання сполуки або її фармацевтично прийнятної солі індивіду, який потребує лікування. Коли сполука або її сіль надається в комбінації з одним або кількома іншими активними агентами, "введення" і його варіанти кожний розуміють як такі, що включають введення сполуки або її солі і інших агентів в один і той же час або в різний час. Коли агенти комбінації вводять одночасно, їх можна вводити разом в одній композиції або їх можна вводити окремо. Зрозуміло, що "комбінація" активних агентів може являти собою одну композицію, яка містить всі активні агенти, або кілька композицій, кожна з яких містить один або кілька активних агентів. У випадку двох активних агентів, комбінацією може бути або одна композиція, яка містить обидва агенти, або дві окремі композиції, кожна з яких містить один з агентів; у випадку трьох активних агентів комбінацією може бути або єдину композицію, яка містить всі три агенти, або три окремі композиції, кожна з яких містить один з агентів, або дві композиції, одна з яких містить два агенти, а друга - третій агент; і так далі.

Композиції і комбінації за даним винаходом прийнятним чином вводять в ефективних кількостях. Термін "ефективна кількість", який використовується в даному документі відносно сполуки, означає кількість активної сполуки, достатню для того, щоб викликати бактерицидний або бактеріостатичний ефект. В одному варіанті здійснення, ефективною кількістю є "терапевтично ефективна кількість", яка позначає кількість активної сполуки, яка може подолати резистентність бактерій до лікарських засобів, і яка є достатньою для інгібування реплікації бактерій і/або приводить до знищення бактерій. Коли активну сполуку (тобто активний інгредієнт) вводять у вигляді солі, посилення на кількість активного інгредієнта стосується форми вільної кислоти або вільної основи сполуки.

Введення композиції за даним винаходом прийнятним чином є парентеральним, пероральним, сублінгвальним, трансдермальним, місцевим, інтраназальним, інтратрахеальним, внутрішньоочним або інтаректальним, де композиція прийнятним чином складена для введення вибраним шляхом з використанням способів складання, добре відомих в даній галузі техніки, включаючи, наприклад, способи отримання і введення складів, описані в главах 39, 41, 42, 44 і 45 в Remington-The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2006. В одному варіанті здійснення, сполуки за винаходом вводять внутрішньовенно в умовах стаціонару.

В іншому варіанті здійснення, введення є пероральним у формі таблетки або капсули або подібного. Дозування сполук за винаходом і їхніх фармацевтично прийнятних солей може варіюватися в широких межах і, звичайно, повинне коригуватися в кожному конкретному випадку відповідно до індивідуальних умов і патогенного агента, який необхідно контролювати.

Як правило, для лікування бактеріальних інфекцій добова доза може становити від 0,005 мг/кг до 100 мг/кг, від 0,01 мг/кг до 10 мг/кг, від 0,05 мг/кг до 5 мг/кг, від 0,05 від мг/кг до 1 мг/кг.

В деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом представлена у фармацевтичному складі для перорального, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, назального або місцевого введення. Таким чином, в деяких варіантах здійснення, склад може бути приготований у вигляді дозованої форми, такої як, але не обмежуючись ними, таблетка, капсула, рідину (розчин або суспензія), супозиторій, мазь, крем або аерозоль. В деяких варіантах здійснення, описаний в цей час об'єкт забезпечує такі сполуки і/або склади, які були ліофілізовані і які можуть бути відновлені з утворенням фармацевтично прийнятних складів для введення, наприклад, шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції.

Внутрішньовенне введення сполуки за даним винаходом можна здійснювати шляхом відновлення порошкоподібної форми сполуки прийнятним розчинником. Прийнятні розчинники включають, наприклад, сольові розчини (наприклад, 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій) і стерильну воду (наприклад, стерильну воду для ін'єкцій, бактеріостатичну воду для ін'єкцій з метилпарабеном і пропілпарабеном або бактеріостатичну воду для ін'єкцій з 0,9 % бензилового спирту). Порошкова форма сполуки може бути отримана шляхом гамма-опромінення сполуки або шляхом ліофілізації розчину сполуки, після чого порошок можна зберігати (наприклад, в запечатаному флаконі) за кімнатної температури або нижче, поки він не буде відновлений. Концентрація сполуки у відновленому розчині для внутрішньовенного введення може знаходитися, наприклад, в діапазоні від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 20 мг/мл.

Способи за даним описаним об'єктом корисні для лікування цих станів, оскільки вони інгібують виникнення, ріст або поширення стану, викликають регресію стану, випіковують стани або іншим чином покращують загальне самопочуття суб'єкта, який страждає або підданий ризику захворіти на це захворювання. Таким чином, відповідно до даного описаного об'єкту винаходу, терміни "лікувати", "лікування" і їхні граматичні варіанти, а також фраза "спосіб лікування" призначений для охоплення будь-якого бажаного терапевтичного втручання, включаючи, крім іншого, спосіб лікування існуючої інфекції у суб'єкта і спосіб профілактики (тобто запобігання) інфекції, наприклад, у суб'єкта, який піддався впливу мікроба, як описано в даному документі, або який очікує впливу мікроба як описано в даному документі.

Інфекції, які можна лікувати за допомогою сполук за винаходом, можуть бути викликані множиною мікробів, включаючи гриби, водорості, найпростіші, бактерії і віруси. В деяких варіантах здійснення, інфекцією є бактеріальна інфекція. Приклади мікробних інфекцій, які можна лікувати способами за даним винаходом, включають, але не обмежені ними, інфекції, викликані одним або кількома *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, видами *Streptococcus* (наприклад, *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, видами *Proteus species* (наприклад, *Proteus mirabilis* і *Proteus vulgaris*), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptophomonas maltophilia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, інших мікобактерій туберкульозного комплексу, і не туберкульозних мікобактерій, включаючи *Mycobacterium ulcerans*.

В конкретному варіанті здійснення, інфекцією є інфекція грампозитивною бактерією. В деяких варіантах здійснення, інфекція вибрана з мікобактеріальної інфекції, інфекції *Bacillus anthracis*, інфекції *Enterococcus faecalis* і інфекції *Streptococcus pneumoniae*.

В деяких варіантах здійснення, сполука формули I, IA або IB вводять профілактично для профілактики або зниження захворюваності однією з: (a) інфекції *Mycobacterium tuberculosis* у суб'єкта, підданого ризику інфікування; (b) рецидиву інфекції *Mycobacterium tuberculosis*; і (c) їхніх комбінацій. В деяких варіантах здійснення, сполуку формули I, IA або IB вводять для лікування існуючої інфекції *Mycobacterium tuberculosis*. В деяких варіантах здійснення, сполуку формули I, IA або IB вводять для лікування інфекції штаму *Mycobacterium tuberculosis* з множинною лікарською резистентністю (тобто штаму, резистентного до двох або кількох раніше відомих протитуберкульозних препаратів, таких як ізоніазид, етамбутол, рифампіцин, канаміцин, капреоміцин, лінезолід і стрептоміцин). В деяких варіантах здійснення, сполука формули (I) має мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) проти *Mycobacterium tuberculosis* 25 мкг/мл або менше. В деяких варіантах здійснення, сполуку формули I, IA або IB вводять для лікування інфекції штаму *Mycobacterium tuberculosis* з множинною лікарською резистентністю.

Таким чином, способи за даним описаним об'єктом винаходу можуть бути корисні для

лікування туберкульозу, оскільки вони придушують початок, ріст або поширення інфекції ТВ, викликають регресію інфекції ТВ, виліковують інфекцію ТВ або іншим чином покращують загальний стан суб'єкта, який страждає на туберкульоз або підданий ризику захворювання туберкульозом.

Суб'єктів, які страждають на *M. tuberculosis* або іншу інфекцію, пов'язану з туберкульозом, можна визначити за допомогою ряду методів, наприклад мазка мокроти, рентгенографії грудної клітки, туберкулінової шкірної проби (наприклад, проби Манту або тесту PPD) і/або наявності інших клінічних симптомів (наприклад, болю в грудях, кров'яного кашлю, пропасниці, нічної пітливості, втрати апетиту, втоми і т. д.). За бажанням, бактеріальна РНК, ДНК або білки можуть бути виділені від суб'єкта, який ймовірно страждає на ТВ, і проаналізовані за допомогою способів, відомих в даній галузі техніки, і порівняно з відомими нуклеїновими або амінокислотними послідовностями бактеріальної РНК, ДНК або білка.

В деяких варіантах здійснення, сполука формули I, IA або IB має мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) проти *Mycobacterium tuberculosis* 25 мкг/мл або менше. MIC можуть бути визначені способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, як описано в Hurdle et al., 2008, *J. Antimicrob. Chemother.* 62:1037-1045.

В деяких варіантах здійснення, способи за винаходом додатково включають введення суб'єкту додаткової терапевтичної сполуки. В деяких варіантах здійснення, сполуку за винаходом вводять суб'єкту до, після або одночасно з однією або кількома додатковими терапевтичними сполуками. В деяких варіантах здійснення, додатковою терапевтичною сполукою є антибіотик. В деяких варіантах здійснення, додатковою терапевтичною сполукою є протитуберкульозний терапевтичний засіб. В деяких варіантах здійснення, додаткову терапевтичну сполуку вибирають з групи, яка складається з ізоніазиду, етамбутолу, рифампіцину, канаміцину, капреоміцину, лінезоліду і стрептоміцину.

Таким чином, в наступному аспекті винахід стосується комбінації, яка містить сполуку формули I, IA або IB або її фармацевтично прийнятну сіль разом з одним або кількома додатковими терапевтичними агентами. Прикладами такого одного або кількох додаткових терапевтичних агентів є протитуберкульозні агенти, включаючи, крім іншого, амікацин, аміносаліцилову кислоту, капреоміцин, циклосерин, етамбутол, етіонамід, ізоніазид, канаміцин, піразинамід, рифаміцини (такі як рифампін, рифапентин і рифабутин), стрептоміцин, кларитроміцин, азитроміцин, оксазолідинони і фторхінолони (такі як офлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин і гатифлоксацин). Така хіміотерапія визначається лікуючим лікарем, який використовує переважні комбінації лікарських препаратів. Хіміотерапевтичні агенти "першої лінії", які використовуються для лікування інфекції *Mycobacterium tuberculosis*, яка не є резистентною до лікарських засобів, включають ізоніазид, рифампін, етамбутол, стрептоміцин і піразинамід. Хіміотерапевтичні агенти "другої лінії", які використовуються для лікування інфекції *Mycobacterium tuberculosis*, яка продемонструвала лікарську резистентність до одного або кількох лікарських засобів "першої лінії", включаючи офлоксацин, цiproфлоксацин, етіонамід, аміносаліцилову кислоту, циклосерин, амікацин, канаміцин і капреоміцин. На додаток до вищезгаданого, існує ряд нових протитуберкульозних терапевтичних агентів, які з'явилися в результаті клінічних досліджень, які також можуть використовуватися як один або кілька додаткових терапевтичних агентів в комбінації зі сполукою формули I, IA або IB, включаючи, але не обмежуючись ними, TMC-207, OPC-67683, PA-824, LL-3858 і SQ-109.

Таким чином, іншим антибіотиком, який можна комбінувати зі сполуками формули I, IA або IB, є, наприклад, рифампіцин (=рифампіцин); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етіонамід; моксифлоксацин; етамбутол; стрептоміцин; пара-аміносаліцилова кислота; циклосерин; капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулановою кислотою; рифаміцини; рифабутин; рифапентин.

В додатковому аспекті, одним або кількома додатковими терапевтичними агентами є, наприклад, агент, корисний для лікування туберкульозу у ссавця, терапевтичні вакцини, антибактеріальні агенти, противірусні агенти; антибіотики і/або агенти для лікування ВІЛ/СНІД. Приклади таких терапевтичних агентів включають ізоніазид (INH), етамбутол, рифампін, піразинамід, стрептоміцин, капреоміцин, цiproфлоксацин і клофазимін.

В одному з аспектів, одним або кількома додатковим терапевтичним агентом є терапевтична вакцина. Таким чином, сполуку формули I, IA або IB або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити разом з вакцинацією проти мікобактеріальної інфекції, зокрема, вакцинацією проти інфекції *Mycobacterium tuberculosis*. Існуючі вакцини проти мікобактеріальної інфекції включають *Bacillus Calmette Guérin* (BCG). Вакцини, які в цей час розробляються для

лікування, профілактики або ослаблення мікобактеріальної інфекції, включають: модифіковані штамми BCG, які рекомбінантно експресують додаткові антигени, цитокіни і інші агенти, призначені для підвищення ефективності або безпеки; ослаблення мікобактерій, які експресують набір антигенів, більше схожих на *Mycobacterium tuberculosis*, ніж на BCG; і субодиничні вакцини. Субодиничні вакцини можна вводить у формі одного або кількох індивідуальних білкових антигенів, або злиття або злиттів кількох білкових антигенів, кожний з яких може необов'язково мати ад'ювант, або у формі полінуклеотида, який кодує один або кілька індивідуальних білкових антигенів, або кодує злиття або злиттів кількох білкових антигенів, наприклад, коли полінуклеотид вводять у векторі експресії. Приклади субодиничних вакцин включають, але не обмежуються ними: M72, злитий білок, отриманий з антигенів Mtb32a і Mtb39; HyVac-1, гібридний білок, отриманий з антигена 85b і ESAT-6; HyVac-4, гібридний білок, отриманий з антигена 85b і Tb10.4; MVA85a, модифікований вірус вісповакцини Анкара, який експресує антиген 85a; і Aeras-402, аденовірус 35, який експресує злитий білок, отриманий з антигена 85a, антигена 85b і Tb10.4.

Використовувані в даному документі скорочення включають наступні:

АЦН=ацетонітрил; CBZ-Cl= бензилхлорформіат; CDCl₃=дейтерований хлороформ; ДХМ=дихлорметан; DIAD= діізопропіл діазодикарбоксилат, DIEA=N, N-діізопропілетиламін; ДМФ=N,N-диметилформамід; ДМСО=диметилсульфоксид; Et=етил; EtOAc=етилацетат; EtOH= етанол; GFP= зелений флуоресцентний білок; ГАТУ=3-оксид гексафторфосфат (1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію), ГЕТ= гетероцикл; Н₂=газоподібний водень, ВЕРХ=високоєфективна рідинна хроматографія; РХ-МС=рідинна хроматографія/мас спектрометрія; LiHMDS=біс(триметилсиліл)амід литію; Me=метил; MeOH=метанол; МІК=мінімальна інгібуюча концентрація; ММ=молекулярна маса; МС=мас-спектрометрія; Mtb=*Mycobacterium tuberculosis*; Pd-C=паладій на вугіллі; КТ=кімнатна температура; ТВ=туберкульоз; TEA=триетиламін; ТФК=трифтороцтова кислота; ТГФ=тетрагідрофуран; і TBDMS= трет-бутилдиметилсиліл.

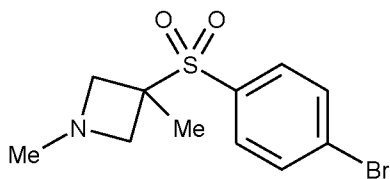
Способи отримання сполук формули (I):

Сполуки формули (I) можуть бути отримані відповідно до наступних реакційних схем і прикладів або їхніх модифікацій з використанням легкодоступних вихідних матеріалів, реагентів і звичайних процедур синтезу. В цих реакціях також можна використовувати варіанти, які самі по собі відомі рядовим фахівцям в даній галузі, але не згадуються детальніше. Альтернативні шляхи синтезу і аналогічні структури будуть очевидні фахівцям в галузі органічного синтезу в світлі наступних схем реакцій і прикладів.

Деякі сполуки формули (I) є ізомерами з псевдоасиметричними центрами, такі псевдоасиметричні центри позначені зірочкою (*) рядом з псевдоасиметричним центром.

ПРИКЛАДИ

Проміжна сполука 1



3-(4-Бромфеніл)сульфоніл-1,3-диметил-азетидин

Стадія А: трет-Бутил 3-(4-бромфеніл)сульфанілазетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-бромазетидин-1-карбоксилат (3,50 г, 14,8 ммоль) додають до розчину 4-бромбензолтіолу (2,8 г, 14,8 ммоль) і карбонату калію (6,14 г, 44,4 ммоль) в ДМФ (80 мл) і реакційну суміш нагрівають до 50 °C і перемішують протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують і додають етилацетат (80 мл). Отриману суміш промивають водою (3×100 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 7,58-7,55 (м, 2 Н), 7,29-7,21 (м, 2 Н), 4,47 (дд, J=8,0, 9,0 Гц, 2 Н), 4,12 (тт, J=5,0, 7,5 Гц, 1 Н), 4,00 (дд, J=5,5, 9,0 Гц, 2 Н), 1,58 (с, 9 Н).

Стадія В: трет-Бутил 3-(4-бромфеніл)сульфанілазетидин-1-карбоксилат

Розчин пероксимоносульфату калію (20,7 г, 33,7 ммоль) у воді (80 мл) повільно додають до розчину трет-бутил 3-(4-бромфеніл)сульфанілазетидин-1-карбоксилату (5,8 г, 13,5 ммоль) в безводному метанолі (20 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Насиченим

водний розчин сульфату натрію (100 мл) додають, і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,80-7,69 (м, 4 H), 4,32-4,18 (м, 2 H), 4,06 (шт, J=8,8 Гц, 2 H), 4,00-3,87 (м, 1 H), 1,42 (с, 9 H).

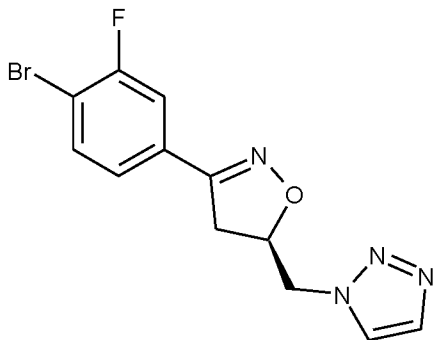
Стадія С: трет-Бутил 3-(4-бромфеніл)сульфоніл-3-метил-азетидин-1-карбоксилат

Розчин біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурани (1 М, 6,91 мл, 6,91 ммоль) додають до перемішуваної суміші трет-бутил 3-(4-бромфеніл)сульфонілазетидин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,5 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) при -78 °С в атмосфері діазоту, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Додають метилйодид (0,432 мл, 6,91 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища, і реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 90:10 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=289,9 [M-CO₂tBu+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,79-7,68 (м, 4 H), 4,45 (шд, J=8,4 Гц, 2 H), 3,68 (шд, J=8,8 Гц, 2 H), 1,59 (с, 3 H), 1,42 (с, 9 H).

Стадія D: 3-(4-Бромфеніл)сульфоніл-1,3-диметилазетидин

Розчин гідриду діізобутилалюмінію в тетрагідрофурани (1 М, 10,25 мл, 10,25 ммоль) повільно додають до розчину трет-бутил 3-(4-бромфеніл)сульфоніл-3-метил-азетидин-1-карбоксилату (1 г, 2,6 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) при -78 °С в атмосфері діазоту, і реакційну суміш нагрівають до 65 °С і перемішують протягом 10 год. Реакційну суміш охолоджують до -78 °С і насичений водний розчин тартрату калію-натрію (100 мл) додають до реакційної суміші. Отриману суміш перемішують протягом 1 год. і потім екстрагують етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 90:10 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=305,8 [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,71 (с, 4 H), 3,72 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 3,21 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 2,38 (с, 3 H), 1,59 (с, 3 H).

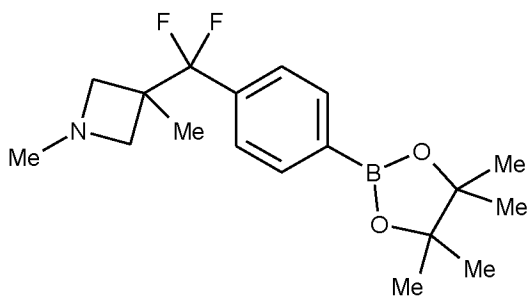
Проміжна сполука 2



(5R)-3-(4-Бром-3-фтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол

Проміжну сполуку 2 отримують за аналогічною методикою, як (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол, описаний в прикладі 2. МС: m/z=324,8 [M+H].

Проміжна сполука 3



3-{Дифтор[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил}-1,3-диметилазетидин

5 Стадія А: трет-Бутил 3-[метокси(метил)карбамоїл]азетидин-1-карбоксилат

1,1'-Карбонілдіімідазол (5,44 г, 33,5 ммоль) додають до суміші 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонової кислоти (5,0 г, 24,9 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год. Суміш гідрохлориду N,O-диметилгідроксиаміну (3,37 г, 34,5 ммоль) в ацетонітрилі (90 мл) і додають триетиламіну (5,06 мл, 36,3 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 д. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Воду (75 мл) додають до залишку, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×70 мл). Об'єднані органічні шари промивають водним розчином лимонної кислоти (5 %, 2×50 мл), водою (2×40 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (2×40 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4,12 (шд, J=7,2 Гц, 2 H), 4,09-3,99 (м, 2 H), 3,66 (с, 3 H), 3,64-3,57 (м, 1 H), 3,21 (с, 3 H), 1,44 (с, 9 H).

Стадія В: трет-Бутил 3-(4-бромбензоїл)азетидин-1-карбоксилат

20 N-бутиллітій (14,7 мл, 36,8 ммоль) додають до розчину 1,4-дибромбензолу (8,69 г, 36,8 ммоль) в тетрагідрофурані (36 мл) при -78 °С, і реакційну суміш нагрівають до -25 °С і перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджують до -78 °С, і додають розчин трет-бутил 3-[метокси(метил)карбамоїл]азетидин-1-карбоксилату (6 г, 24,56 ммоль) в тетрагідрофурані (36 мл), і реакційну суміш нагрівають до -25 °С і перемішують протягом 3 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (70 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×70 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (2×40 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи петролейний ефір:етилацетат - 94:6 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,73-7,68 (м, 2 H), 7,67-7,61 (м, 2 H), 4,27-4,16 (м, 4 H), 4,12 (т, J=7,2 Гц, 1 H), 1,44 (с, 9 H).

30 Стадія С: трет-Бутил 3-(4-бромбензоїл)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

35 Розчин біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані (1,0 М, 4,41 мл, 4,41 ммоль) додають до розчину трет-бутил 3-(4-бромбензоїл)азетидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,9 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) при -78 °С в атмосфері діазоту. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Йодметан (0,368 мл, 5,88 ммоль) додають, і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 2 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (2×20 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,44 (с, 9 H), 1,73 (с, 3 H), 3,87 (шд, J=8,8 Гц, 2 H), 4,41 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,58-7,66 (м, 4 H).

Стадія D: трет-Бутил 3-[(4-бромфеніл)(дифтор)метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат

50 Фторид біс(2-метоксиетил)аміносірки (2,65 мл, 14,4 ммоль) додають до розчину трет-бутил 3-(4-бромбензоїл)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (510 мг, 1,44 ммоль) в дихлорметані (8 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 3 д. Реакційну суміш виливають в холодний, насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл) і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи петролейним ефіром:етилацетатом - 93:7 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 1,29 (с, 3 H), 1,46 (с, 9 H), 3,52 (шд, J=8,5 Гц, 2 H), 4,26 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,30 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2 H).

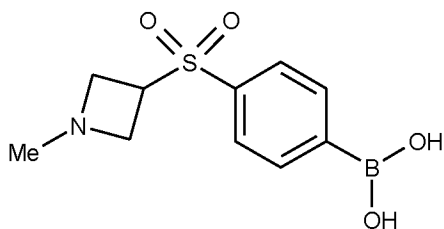
Стадія Е: 3-[(4-Бромфеніл)(дифтор)метил]-1,3-диметилазетидин

Розчин гідриду дізобутилалюмінію в тетрагідрофурані (1 М, 3,40 мл, 3,4 ммоль) додають до суміші трет-бутил 3-[(4-бромфеніл)(дифтор)метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилату (320 мг, 0,851 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) при -78 °С. Реакційну суміш нагрівають до 65 °С і перемішують протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С, і додають насичений водний розчин тартрату калію-натрію (20 мл), і отриману суміш перемішують протягом 1 год. Суміш екстрагують етилацетатом (3×20 мл), і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×20 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: $m/z=292,0$ [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 1,19 (с, 3 Н), 2,22-2,30 (м, 3 Н), 2,99 (шд, J=7,6 Гц, 2 Н), 3,31 (д, J=7,6 Гц, 2 Н), 7,13-7,16 (м, 2 Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2 Н).

Стадія F: 3-{Дифтор[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил}-1,3-диметилазетидин

[1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (50,4 мг, 0,069 ммоль) додають до розчину 3-[(4-бромфеніл)(дифтор)метил]-1,3-диметилазетидину (200 мг, 0,689 ммоль), біс(пінаколато)диборону (210 мг, 0,827 ммоль) і карбонату калію (135 мг, 1,379 ммоль) в знекисненому 1,4-діоксані (2 мл) в атмосфері діазоту. Реакційну суміш нагрівають до 100 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: $m/z=338,1$ [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,29 (с, 3 Н), 1,36 (с, 12 Н), 2,41 (с, 3 Н), 3,20 (шд, J=8,4 Гц, 2 Н), 3,50 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 2 Н).

Проміжна сполука 4



[4-(1-Метилазетидин-3-сульфоніл)феніл]боронова кислота

Стадія А: 3-(4-Бромбензол-1-сульфоніл)азетидин

Трифтороцтову кислоту (3,0 мл, 38,9 ммоль) додають до розчину трет-бутил 3-(4-бромфеніл)сульфонілазетидин-1-карбоксилату (описаному в проміжній сполуці 1) (2,0 г, 5,32 ммоль) в дихлорметані (20 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додають повільно для доведення рН до ~8 і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,76-7,68 (м, 4 Н), 4,19-4,06 (м, 3 Н), 3,81-3,69 (м, 2 Н).

Стадія В: 3-(4-Бромбензол-1-сульфоніл)-1-метилазетидин

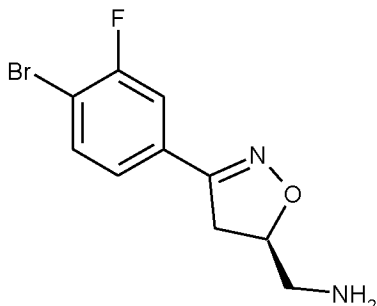
Параформальдегід (2,12 г, 23,5 ммоль), оцтову кислоту (0,539 мл, 9,42 ммоль) і сульфат магнію (150 мг) додають до розчину 3-(4-бромбензол-1-сульфоніл)азетидину (1,3 г, 4,71 ммоль) в дихлоретані (20 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Триацетоксиборгідрид натрію (2,99 г, 14,1 ммоль) додають і реакційну суміш нагрівають до 50 °С і перемішують протягом 16 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (30 мл) повільно додають для доведення рН до ~7 і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 75:25 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=291,9$ [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,6-7,67 (м, 4Н), 4,01-3,87 (м, 1Н), 3,56-3,46 (м, 4Н), 2,35 (с, 3Н).

Стадія С: [4-(1-Метилазетидин-3-сульфоніл)феніл]боронова кислота

[1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (76 мг, 0,10 ммоль) додають до суміші 3-(4-бромбензол-1-сульфоніл)-1-метилазетидину (300 мг, 1,03 ммоль), біс(пінаколато)диборону (263 мг, 1,03 ммоль) ацетату калію (203 мг, 2,07 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш знекиснюють діазотом. Реакційну суміш нагрівають до 100 °С і перемішують протягом 2 год.

Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, промивають дихлорметаном (30 мл) і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметаном:метанол від 100:0 до 50:50 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=255,9$ $[M+H]$. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 7,87-7,71 (м, 2 H), 7,65-7,59 (м, 2 H), 4,15-4,06 (м, 1 H), 3,55-3,45 (м, 4 H), 2,30 (с, 3 H).

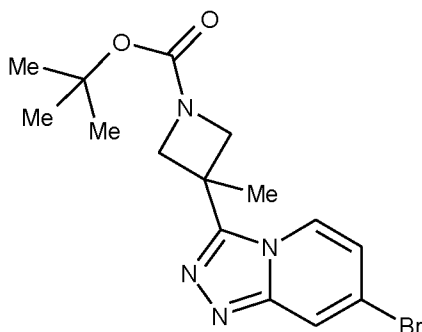
Проміжна сполука 5



1-[(5R)-3-(4-Бром-3-фторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метанамін

Проміжну сполуку 5 отримують за аналогічною методикою, як 1-[(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метанамін, описаний в прикладі 4. МС: $m/z=272,8$ $[M+H]$.

Проміжна сполука 6



трет-Бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

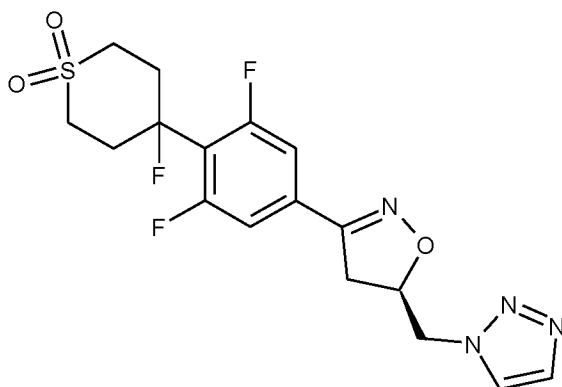
Стадія А: трет-Бутил 3-[2-(4-бромпіридин-2-іл)гідразинкарбоніл]-3-метилазетидин-1-карбоксилат

Триетиламін (3,41 мл, 24,5 ммоль) і етилхлорформіат (1,53 мл, 15,9 ммоль) додають до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метилазетидин-3-карбонової кислоти (2,63 г, 12,2 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. 4-Бром-2-гідразинілпіридин (2,3 г, 12,23 ммоль) додають і реакційну суміш нагрівають до 10 °С і перемішують протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 80:20 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=386,9$ $[M+H]$. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц) δ 8,47 (шс, 1 H), 7,94 (д, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,21 (шс, 1 H), 6,95-6,91 (м, 1 H), 6,79 (с, 1 H), 4,26 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 3,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 1,61 (с, 3 H), 1,43 (с, 9 H).

Стадія В: трет-Бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-метилазетидин-1-карбоксилат

Гексахлоретан (4,09 г, 17,29 ммоль) додають до розчину трет-бутил 3-[2-(4-бромпіридин-2-іл)гідразинкарбоніл]-3-метилазетидин-1-карбоксилату (3,7 г, 8,64 ммоль), трифенілфосфіну (4,53 г, 17,3 ммоль) і триетиламіну (4,82 мл, 34,6 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівають до 10 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 100:0 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=368,6$ $[M+H]$. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 7,32 (шд, $J=7,2$ Гц, 1 H), 4,43 (шд, $J=8,8$ Гц, 2 H), 4,09 (шс, 2 H), 1,68 (с, 3 H), 1,36 (с, 9 H).

Приклад 1



5 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]-4-фтор-тіан 1,1-діоксид

Стадія А: 4-Бром-3,5-дифтор-бензальдегід оксим

1 л 3-горлу круглодонну колбу продувають і витримують в інертній атмосфері азоту за температури навколишнього середовища і завантажують етанолом (250 мл), водою (250 мл) і 4-бром-3,5-дифторбензальдегідом (52 г, 235 ммоль). Гідроксиламіну гідрохлорид (24,5 г, 353 ммоль) додають порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють водою (1 л) і перемішують протягом 30 хв. Тверді речовини збирають фільтрацією і сушать при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія В: 4-Бром-3,5-дифтор-N-гідрокси-бензімідоїл хлорид

15 2 л, 3-горлу круглодонну колбу продувають і витримують в інертній атмосфері азоту при 0 °С. ДМФ (750 мл), 4-бром-3,5-дифтор-бензальдегід оксим (48 г, 203 ммоль) і N-хлорсукцинімід (40,7 г, 305 ммоль) послідовно додають в колбу. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища, і потім реакційну суміш перемішують протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляють водою (1,5 л) і отриману суміш екстрагують етилацетатом (2×1 л). Отриману суміш промивають водою (2×1 л) і насиченим розчином водного хлориду натрію (3×1 л), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія С: [(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метанол

25 2 л, 3-горлу круглодонну колбу продувають і витримують в інертній атмосфері азоту при 0 °С. Хлороформ (750 мл), проп-2-ен-1-ол (10,4 г, 179 ммоль) і розчин діетилцинку (214 мл, 214 ммоль) в хлороформі (750 мл) послідовно додають в колбу і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. (+)-Діізопропіл L-тарtrat (8,3 г, 35 ммоль) додають і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. 4-Бром-3,5-дифтор-N-гідрокси-бензімідоїл хлорид (48 г, 177 ммоль) додають до реакційної суміші і реакційну суміш перемішують протягом 3 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл) додають і отриману суміш розбавляють водою (500 мл). Отриману суміш екстрагують етилацетатом (2×500 мл) і органічні шари об'єднують. Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×1 л), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 95:5 до 83:17 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=291,9 [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,58-7,49 (м, 2 H), 5,05 (т, J=5,6 Гц, 1 H), 4,80 (ддт, J=12,0, 8,4, 4,4 Гц, 1 H), 3,56 (ддд, J=10,9, 4,9, 3,5 Гц, 1 H), 3,56-3,42 (м, 1 H), 3,44-3,33 (м, 1 H), 3,21 (дд, J=17,2, 7,9 Гц, 1 H).

Стадія D: [(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил

40 метансульфонат
Метансульфоніл хлорид (1,73 мл, 22,3 ммоль) додають до розчину [(5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метанолу (5 г, 17 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (7,47 мл, 42,8 ммоль) в дихлорметані (100 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 2 год. Воду (50 мл) додають і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: m/z=371,8 [M+H]. ¹H

ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,55 (д, J=7,6 Гц, 2 Н), 5,16-5,00 (м, 1 Н), 4,43-4,26 (м, 2 Н), 3,56 (дд, J=11,2, 17,5 Гц, 1 Н), 3,30-3,17 (м, 4 Н).

Стадія Е: (5R)-5-(Азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол

Азид натрію (1,63 г, 25,1 ммоль) додають до розчину [(5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил метансульфонату (6,2 г, 16,8 ммоль) в ДМФ (100 мл) за температури навколишнього середовища, і реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 15 год. Реакційну суміш виливають в насичений водний розчин бікарбонату натрію (100 мл), і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насичений водний розчин бікарбонату натрію (2×50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (2×100 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: m/z =317,0 [M+H].

Стадія F: (5R)-3-(4-Бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол

Біцикло[2,2,1]гепта-2,5-диен (8,5 мл, 84 ммоль) додають до розчину (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазолу (5,3 г, 16,7 ммоль) в безводному 1,4-діоксані (100 мл) за температури навколишнього середовища, і реакційну суміш нагрівають до 100 °С і перемішують протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 40:60 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z =344,9 [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,20-8,12 (м, 1 Н), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 7,58-7,50 (м, 2 Н), 5,31-5,17 (м, 1 Н), 4,74-4,60 (м, 2 Н), 3,61 (дд, J=10,9, 17,5 Гц, 1 Н), 3,34-3,27 (м, 1 Н).

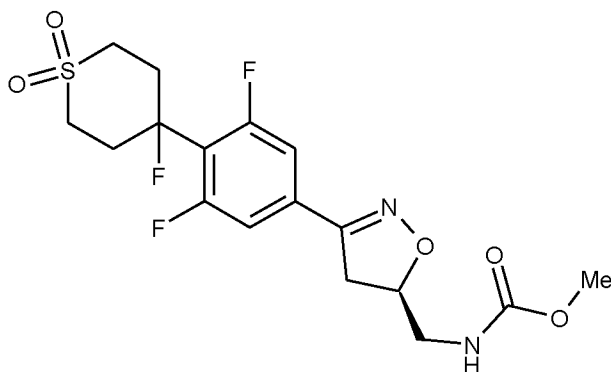
Стадія G: 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]-1,1-діоксо-тіан-4-ол

Розчин хлориду ізопропілмагнію-літію в тетрагідрофурані (1,3 М, 53,8 мл, 69,9 ммоль) додають по краплях до розчину (5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазолу (16 г, 46,6 ммоль) і 1,1-діоксотіан-4-ону (7,60 г, 51,3 ммоль) в тетрагідрофурані (300 мл) при -78 °С в атмосфері діазоту. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 2 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (300 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 0:100 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z =395,1 [M-H₂O+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,13 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 7,73 (д, J=1,2 Гц, 1 Н), 7,34-7,26 (м, 2 Н), 6,00 (с, 1 Н), 5,25-5,17 (м, 1 Н), 4,70-4,60 (м, 2 Н), 3,57 (дд, J=11,0, 17,6 Гц, 1 Н), 3,43-3,35 (м, 2 Н), 3,30-3,24 (м, 1 Н), 3,04 (шд, J=11,7 Гц, 2 Н), 2,61 (шт, J=13,3 Гц, 2 Н), 2,34 (шд, J=12,9 Гц, 2 Н).

Стадія H: 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]-4-фтор-тіан 1,1-діоксид

Фторид біс(2-метоксіетил)аміносірки (3,86 мл, 21,0 ммоль) додають до розчину 4-[2,6-дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]-1,1-діоксо-тіан-4-олу (6,4 г, 14 ммоль) в дихлорметані (850 мл) при 0 °С, і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (100 мл) додають і отриману суміш концентрують при зниженому тиску для видалення дихлорметану. Отриману суміш фільтрують і осад збирають. Осад очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 10 мМ карбонату амонію від 20:80 до 50:50 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z =415,0 [M+H]. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,14 (с, 1 Н), 7,74 (с, 1 Н), 7,41 (д, J=13,0 Гц, 2 Н), 5,25-5,21 (м, 1 Н), 4,69-4,65 (м, 2 Н), 3,59-3,55 (м, 1 Н), 3,44-3,40 (м, 2 Н), 3,27-3,19 (м, 3 Н), 2,81-2,66 (м, 4 Н).

Приклад 2



Метил N-[(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил]карбамат

5 Стадія А: 4-[4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-1,1-діоксо-тіан-4-ол

До суміші (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазолу (описаного в прикладі 1) (1160 мг, 3,66 ммоль) і 1,1-діоксотіан-4-ону (542 мг, 3,66 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) в атмосфері діазоту при -78 °С додають розчин хлориду ізопропілмагнію-літію в тетрагідрофурані (1,3 М, 4,22 мл, 5,49 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 16 год. Воду (30 мл) додають і отриману суміш екстрагують етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,37-7,33 (м, 2 H), 6,04 (с, 1 H), 5,00-4,94 (м, 1 H), 3,58-3,57(м, 1 H), 3,49-3,48 (м, 2 H), 3,46-3,40 (м, 2 H), 3,22-3,18 (м, 1 H), 3,06-3,03 (м, 2 H) 2,62-2,58 (м, 2 H), 2,36-2,33 (м, 2 H).

20 Стадія В: 4-[4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-4-фтор-тіан-1,1-діоксид

Фторид біс(2-метоксиетил)аміносірки (0,072 мл, 0,388 ммоль) додають до розчину 4-[4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-1,1-діоксо-тіан-4-олу (100 мг, 0,259 ммоль) в дихлорметані (4 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 3 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (30 мл) додають і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,48-7,45 (м, 2 H), 5,02-4,96 (м, 1 H), 3,50-3,48 (м, 1 H), 3,47-3,45 (м, 2 H), 3,38-3,35 (м, 2 H), 3,22-3,20 (м, 3 H), 2,68-2,65(м, 4 H).

30 Стадія С: [(5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метанамін

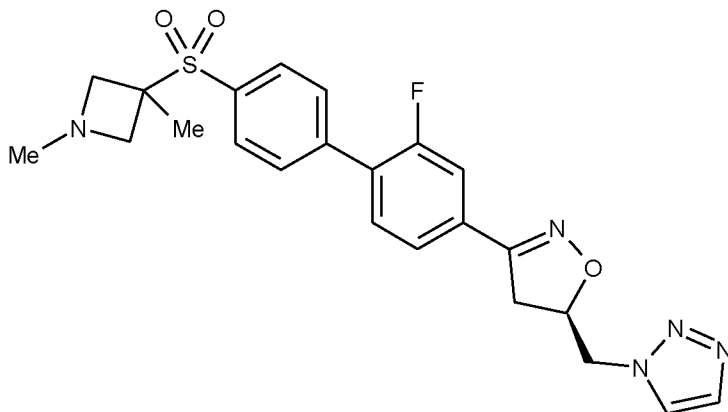
Трифенілфосфін (105 мг, 0,402 ммоль) додають до розчину 4-[4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]-2,6-дифтор-феніл]-4-фтор-тіану 1,1-діоксида (130 мг, 0,335 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл). Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують і концентрують при зниженому тиску. Залишок промивають суміш етилацетат:петролейний ефір (1:1, 2×5 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,48-7,40 (м, 2 H), 4,74-4,73 (м, 1 H), 3,47-3,37 (м, 4 H), 3,26-3,20 (м, 4 H), 2,82-2,65 (м, 4 H).

40 Стадія D: Метил N-[(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил]карбамат

N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,159 мл, 0,911 ммоль) додають до розчину [(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метанаміну (110 мг, 0,304 ммоль) в дихлорметані (4 мл) при 0 °С і реакційну суміш перемішують 10 хв. Метилхлорформіат (0,026 мл, 0,334 ммоль) додають і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 2 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (3 мл) додають і отриману суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, яка містить 10 mM карбонату амонію від 25:75 до 55:45 з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

МС: $m/z=421,1$ $[M+H]$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,44-7,41 (м, 2 Н), 4,81-4,79 (м, 1 Н), 3,53 (с, 3 Н), 3,46-3,42 (м, 3 Н), 3,20-3,15 (м, 5 Н), 2,82-2,78 (м, 2 Н), 2,72-2,66 (м, 2 Н).

Приклад 3



5

(5R)-3-[4-[4-(1,3-Диметилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]-3-фтор-феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол

Стадія А: [2-Фтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]боронова кислота

10

Карбонат калію (26,3 г, 268 ммоль, 3,0 екв.), біс(пінаcolato)диборон (45,3 г, 178 ммоль) і дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (6,52 г, 8,92 ммоль) додають до розчину (5R)-3-(4-бром-3-фтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазолу (Проміжна сполука 2) (29 г, 89 ммоль) в 1,4-діоксані (580 мл) і реакційну суміш нагрівають до 80 °С і перемішують протягом 5 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Воду (500 мл) і дихлорметан (500 мл) додають до реакційної суміші. рН отриманої суміші доводять до рН 9-10 водним розчином гідроксиду натрію (4 М) і суміш перемішують протягом 3 год. Шари розділяють, водний шар доводять до рН 3-4 додаванням водного розчину хлористоводневої кислоти (6 М) і суміш фільтрують. Осад збирають і сушать при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії.

15

Стадія В: (5R)-3-[3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол

20

4 Å молекулярні сита (19,0 г) і 2,3-диметилбутан-2,3-діол (9,3 г, 79 ммоль) додають до розчину [2-фтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл]феніл]боронової кислоти (19 г, 65,5 ммоль) в толуолі (380 мл) і реакційну суміш нагрівають до 105 °С і перемішують протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджують і фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: $m/z=373$ $[M+H]$. 1H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,81-7,67 (м, 3 Н), 7,33-7,24 (м, J=7,8 Гц, 2 Н), 5,17 (с, 1 Н), 4,69 (т, J=4,8 Гц, 2 Н), 3,48 (дд, J=17,1, 10,7 Гц, 1Н), 3,20 (дд, J=17,1, 7,2 Гц, 1 Н), 1,36 (с, 12 Н), 1,25 (д, J=7,5 Гц, 1 Н).

25

30

Стадія С: (5R)-3-[4-[4-(1,3-Диметилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]-3-фтор-феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол

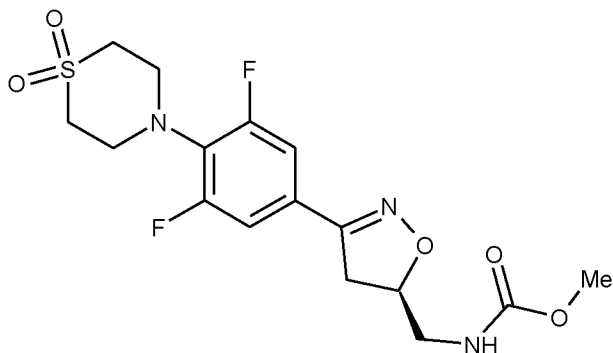
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (0,297 г, 0,378 ммоль) додають до перемішуваної суміші 3-(4-бромфеніл)сульфоніл-1,3-диметил-азетидину (Проміжна сполука 1, 2,3 г, 7,56 ммоль), (5R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазолу (3,38 г, 9,07 ммоль) і водного розчину триосновного фосфату калію (2 М, 7,56 мл, 15,1 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл). Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметан:метанол від 100:0 до 90:10. Фракції продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, яка містить 10 мМ карбонату амонію від 20:80 до 50:50 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=470,1$ $[M+H]$. 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,17 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 8,02-7,95 (м, 2 Н), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,78-7,71 (м, 2 Н), 7,62 (д, J=9,6 Гц, 2 Н), 5,28-5,20 (м, 1 Н), 4,74-4,65 (м, 2 Н), 3,71-3,58 (м, 3 Н), 3,39-3,37 (м, 1 Н), 3,19 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 2,26 (с, 3 Н), 1,53 (с, 3 Н).

35

40

45

Приклад 4



Метил N-[(5R)-3-[4-(1,1-діоксо-1,4-тіазинан-4-іл)-3,5-дифтор-феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метилкарбамат

Стадія А: 1-[(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метанамін

Трифенілфосфін (1,01 г, 3,85 ммоль) додають до розчину (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазолу (описаному в прикладі 1) (940 мг, 2,96 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 0:100, потім дихлорметан:метанол - 90:10 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=292,9$ [M+H]. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,59-7,50 (м, 1 Н), 7,26 (т, $J=3,5$ Гц, 3 Н), 4,90-4,81 (м, 1 Н), 3,31 (дд, $J=11,0$, 16,5 Гц, 1 Н), 3,13 (дд, $J=8,0$, 16,5 Гц, 1 Н), 3,04 (дд, $J=4,0$, 13,5 Гц, 1 Н), 2,89 (дд, $J=6,0$, 13,5 Гц, 1 Н).

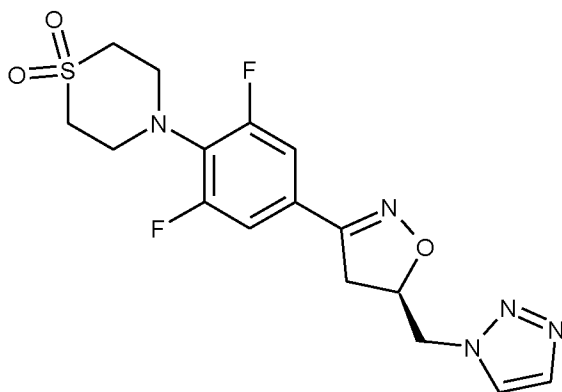
Стадія В: Метил {[5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил}карбамат

N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,893 мл, 5,15 ммоль) і метилхлорформіат (0,160 мл, 2,06 ммоль) додають до суміші 1-[(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метанаміну (500 мг, 1,72 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при 0 °С, і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 2 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл) додають і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (20 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: $m/z=350,9$ [M+H]. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,24 (с, 2 Н), 4,93 (шс, 1 Н), 3,67 (с, 3 Н), 3,58-3,41 (м, 2 Н), 3,34 (дд, $J=10,6$, 16,4 Гц, 1 Н), 3,09 (шдд, $J=7,6$, 16,0 Гц, 1 Н).

Стадія С: Метил N-[(5R)-3-[4-(1,1-діоксо-1,4-тіазинан-4-іл)-3,5-дифтор-феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метилкарбамат

Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (33,0 мг, 0,046 ммоль) додають до суміші метил {[5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил}карбамата (200 мг, 0,458 ммоль), тіоморфолін 1,1-діоксиду (248 мг, 1,83 ммоль) і карбонату цезію (448 мг, 1,38 ммоль) в трет-аміловому спирті (5 мл). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С і перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 10 мМ карбонату амонію від 20:80 до 50:50 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=404,1$ [M+H]. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 7,35 (с, 3 Н), 4,74 (шдд, $J=6,8$, 11,2 Гц, 1 Н), 3,56 (шс, 4 Н), 3,51 (с, 3 Н), 3,40 (дд, $J=10,6$, 17,2 Гц, 1 Н), 3,23 (шс, 4 Н), 3,19-3,04 (м, 3 Н).

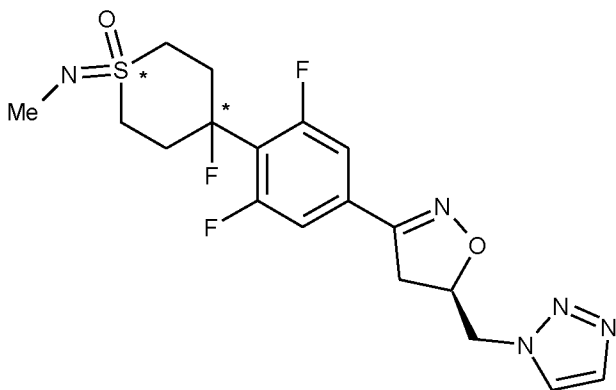
Приклад 5



4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-
1λ⁶-тіоморфолін-1,1-діон

5 Тіоморфолін 1,1-діоксид (126 г, 933 ммоль), [(4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен)-
2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат (22,1 г, 23,3 ммоль) і карбонат цезію (228 г,
699 ммоль) додають до розчину (5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-
дигідроізоксазолу (описаного в прикладі 1) (16 г, 46,6 ммоль) і 1,1-діоксотіан-4-ону (80,0 г, 233
10 ммоль) в трет-аміловому спирті (2,40 л). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С і перемішують
протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджують і виливають в воду (2,0 л) і отриману суміш
екстрагують етилацетатом (2×2,0 л). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним
розчином хлориду натрію (1×1,0 л), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат
концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи
15 градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 0,2 % мурашиної кислоти від 22:78 до 52:48. Фракції
продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок розділяють хіральною
надкритичною рідинною хроматографією, із застосуванням колонки Chiralpak AD і елюючи
55 % метанолом (який містить 0,1 % гідроксид амонію) в CO₂ з отриманням вказаної в заголовку
сполуки. МС: m/z=398,0 [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,12 (с, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,30-
7,34 (д, J=16,0 Гц, 2 H), 5,16-5,20 (м, 1 H), 4,63-4,65(м, 2 H), 3,50-3,59 (м, 6 H), 3,22-3,33 (м, 6 H).

20 Приклад 6



25 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-4-
фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-он

Стадія А: 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-
іл)феніл)тіан-4-ол

Розчин хлориду ізопропілмагнію-літію в тетрагідрофурані (1,3 М, 31,9 мл, 41,5 ммоль)
додають до суміші (5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-
30 дигідроізоксазолу (описаного в прикладі 1) (9,5 г, 27,7 ммоль) і дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-он
(3,54 г, 30,5 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) в атмосфері діазоту при -78 °С і реакційну
суміш перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього
середовища і перемішують протягом 16 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл)
і етилацетат (200 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×100 мл).
35 Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100 мл),
сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметан:етилацетат від 100:0 до 95:5 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=403,1$ [M+Na]. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,75 (д, $J=0,8$ Гц, 1 Н), 7,70 (д, $J=0,8$ Гц, 1 Н), 7,12-6,99 (м, 2 Н), 5,25-5,13 (м, 1 Н), 4,70 (дд, $J=1,6, 4,0$ Гц, 2 Н), 3,47-3,15 (м, 4 Н), 2,68 (т, $J=6,4$ Гц, 1 Н), 2,53-2,34 (м, 4 Н), 2,32-2,19 (м, 1 Н), 2,27 (шд, $J=15,6$ Гц, 2 Н).

Стадія В: 1-((5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтортіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-1Н-1,2,3-триазол

Фторид біс(2-метоксіетил)аміносірки (4,07 мл, 22,1 ммоль) додають до розчину 4-(2,6-дифтор-4-((5R)-5-[(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)тіан-4-олу (4,2 г, 11,04 ммоль) в дихлорметані (150 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (50 мл) додають, і отриману суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок фільтрують і осад промивають водою (20 мл). Осад очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметан:етилацетат від 97:3 до 95:5 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=363,1$ [M-F]. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,82-7,64 (м, 2 Н), 7,08 (д, $J=10,2$ Гц, 2 Н), 5,27-5,15 (м, 1 Н), 4,76-4,61 (м, 2 Н), 3,42 (дд, $J=11,2, 17,2$ Гц, 1 Н), 3,28-3,10 (м, 3 Н), 2,62-2,25 (м, 6 Н).

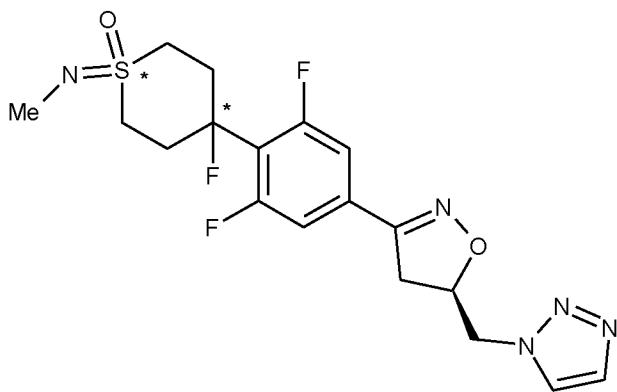
Стадія С: 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-4-фтор-1-іміно-1 λ^6 -тіан-1-он

(Діацетоксид)бензол (5,47 г, 17,0 ммоль) і карбамат амонію (2,12 г, 27,2 ммоль) додають до розчину 1-((5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтортіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-1Н-1,2,3-триазолу (2,6 г, 6,80 ммоль) в метанолі (15 мл), реакційну суміш перемішують протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок фільтрують. Осад промивають водою (50 мл) і сушать при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: $m/z=414,1$ [M+H]. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 8,17-8,08 (м, 1 Н), 7,73 (с, 1 Н), 7,39 (дд, $J=2,2, 11,2$ Гц, 2 Н), 5,35-5,11 (м, 1 Н), 4,76-4,46 (м, 2 Н), 4,01 (с, 1 Н), 3,77-3,72 (м, 1 Н), 3,71-3,35 (м, 2 Н), 3,30-3,00 (м, 4 Н), 2,89-2,60 (м, 2 Н), 2,54 (с, 3 Н).

Стадія D: 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-4-фтор-1-(метиліміно)-1 λ^6 -тіан-1-он

Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,580 г, 14,5 ммоль) додають до розчину 4-(2,6-дифтор-4-((5R)-5-[(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-4-фтор-1-іміно-1 λ^6 -тіан-1-ону (2,0 г, 4,8 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0 °С в атмосфері діазоту. Реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. Йодметан (0,904 мл, 14,51 ммоль) додають, і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 3 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл) додають і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 10 мМ карбонату амонію від 20:80 до 50:50. Фракції продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок далі розділяють хіральною надкритичною рідинною хроматографією із застосуванням колонки Chiralpak AD і елюючи 55 % етанолом (що містить 0,1 % гідроксиду амонію) в CO_2 з отриманням вказаної в заголовку сполуки (другий елюований ізомер) і її ізомера (перший елюований ізомер). МС: $m/z=428,2$ [M+H]. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 8,16-8,09 (м, 1 Н), 7,72 (д, $J=0,8$ Гц, 1 Н), 7,38 (д, $J=10,6$ Гц, 2 Н), 5,28-5,15 (м, 1 Н), 4,72-4,58 (м, 2 Н), 3,57 (дд, $J=11,2, 17,6$ Гц, 1 Н), 3,43-3,34 (м, 2 Н), 3,43-3,33 (м, 1 Н), 3,30-3,19 (м, 3 Н), 2,79-2,53 (м, 6 Н), 2,79-2,53 (м, 1 Н), 2,06 (с, 1 Н).

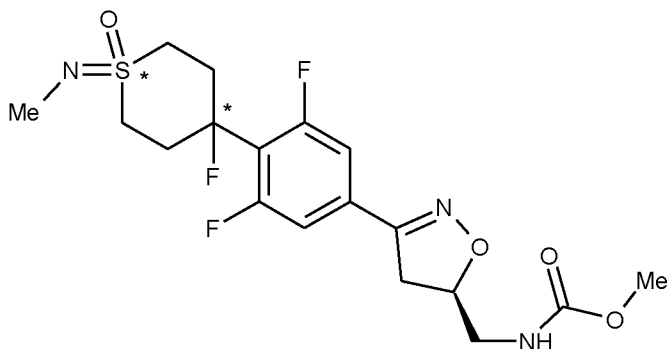
Приклад 7



4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-4-фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-он

Як описано в прикладі 6, стадія D, перший елююваний ізомер після хіральної надкритичної рідинної хроматографії. МС: m/z=428,2 [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,39 (д, J=10,6 Гц, 2 H), 5,30-5,14 (м, 1 H), 4,72-4,57 (м, 2 H), 3,57 (дд, J=11,2, 17,2 Гц, 1 H), 3,30-3,23 (м, 4 H), 3,23-3,07 (м, 2 H), 2,82-2,58 (м, 6 H).

Приклад 8



Метил {[[(5R)-3-{3,5-дифтор-4-[4-фтор-1-(метиліміно)-1-оксо-1λ⁶-тіан-4-іл]феніл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил}карбамат

Стадія А: 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}тіан-4-ол
Розчин хлориду ізопропілмагнію-літію в тетрагідрофурані (1,3 М, 6,55 мл, 8,51 ммоль) додають до суміші (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-4,5-дигідроізоксазолу (описаного в прикладі 1) (1,8 г, 5,68 ммоль) і дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-ону (1,055 г, 9,08 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) в атмосфері діазоту при -78 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С, і насичений водний розчин хлориду амонію додають. Отриману суміш екстрагують дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 80:20 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=355,0 [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,23-7,16 (м, 2 H), 4,99-4,93 (м, 1 H), 3,58 (дд, J=4,3, 13,2 Гц, 1 H), 3,47-3,25 (м, 4 H), 3,16 (дд, J=7,0, 16,8 Гц, 1 H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 1 H), 2,52-2,39 (м, 4 H), 2,29 (шд, J=12,8 Гц, 2 H).

Стадія В: (5R)-3-(4-Бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол
Фторид біс(2-метоксиетил)аміносірки (1,56 мл, 8,47 ммоль) додають до суміші 4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}тіан-4-олу (1,5 г, 4,23 ммоль) в дихлорметані (15 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 4 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл) додають і отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрують при зниженому тиску і залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 50:50 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,42 (д, J=11,2 Гц, 2 H), 4,98 (тдд, J=3,5, 7,1, 13,2 Гц, 1 H), 3,65-3,39 (м, 3 H), 3,20 (дд, J=7,0, 17,6 Гц, 1 H), 3,00 (шт, J=12,7 Гц, 2 H), 2,57 (шд,

J=14,4 Гц, 2 Н), 2,46-2,38 (м, 3 Н), 2,46-2,24 (м, 1 Н).

Стадія С: 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-іміно-1λ⁶-тіан-1-он

(Діацетоксид)бензол (1,81 г, 5,61 ммоль) і карбамат амонію (701 мг, 8,98 ммоль) додають до розчину (5R)-3-(4-бром-3,5-дифтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазолу (800 мг, 2,25 ммоль) в метанолі (30 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і насичений додають водний розчин бікарбонату натрію (20 мл). Отриману суміш екстрагують дихлорметаном (3×20 мл) і об'єднані органічні шари концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетат, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,45 (дд, J=1,5, 11,2 Гц, 2 Н), 4,99 (дт, J=6,6, 10,4 Гц, 1 Н), 4,08-3,71 (м, 1 Н), 3,68-3,57 (м, 1 Н), 3,55-3,43 (м, 2 Н), 3,32-3,16 (м, 3 Н), 3,15-2,96 (м, 2 Н), 2,87-2,63 (м, 2 Н), 2,55 (шд, J=5,6 Гц, 2 Н).

Стадія D: 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-он

Гідрид натрію (60 % дисперсію в маслі, 279 мг, 6,97 ммоль) додають до розчину 4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-іміно-1λ⁶-тіан-1-ону (900 мг, 2,32 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °C в атмосфері діазоту і реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. Йодметан (0,436 мл, 6,97 ммоль) додають, і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1 год. Насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл) додають, і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1×10 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. МС: m/z=402,0 [M+H]. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,46 (шдд, J=6,5, 11,0 Гц, 2 Н), 5,08-4,93 (м, 1 Н), 3,62 (шдд, J=3,0, 13,5 Гц, 1 Н), 3,55-3,46 (м, 2 Н), 3,34-3,26 (м, 2 Н), 3,22 (ддд, J=2,7, 7,1, 17,5 Гц, 2 Н), 2,79-2,73 (м, 1 Н), 2,69 (д, J=18,5 Гц, 3 Н), 2,64-2,55 (м, 2 Н), 0,90-0,59 (м, 2 Н).

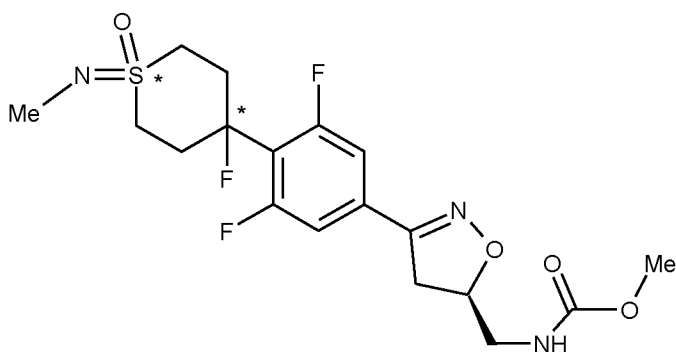
Стадія E: 4-{4-[(5R)-5-(Амінометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-он

Трифенілфосфін (737 мг, 2,81 ммоль) і воду (0,422 мл, 23,4 ммоль) додають до розчину 4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-ону (940 мг, 2,34 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл). Реакційну суміш нагрівають до 70 °C і перемішують протягом 3 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок промивають етилацетатом і петролейним ефіром (1:1, 4×20 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки з достатньою чистотою для застосування на наступній стадії. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) δ 7,40 (дд, J=6,4, 10,5 Гц, 2 Н), 4,81-4,64 (м, 1 Н), 3,38-3,35 (м, 2 Н), 3,31-3,25 (м, 3 Н), 3,25-3,18 (м, 2 Н), 2,75-2,68 (м, 4 Н), 2,66 (с, 2 Н), 2,62-2,52 (м, 2 Н).

Стадія F: Метил {[(5R)-3-{3,5-дифтор-4-[4-фтор-1-(метиліміно)-1-оксо-1λ⁶-тіан-4-іл]феніл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил}карбамат

N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,461 мл, 2,64 ммоль) додають до розчину 4-{4-[(5R)-5-(амінометил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]-2,6-дифторфеніл}-4-фтор-1-(метиліміно)-1λ⁶-тіан-1-ону (330 мг, 0,879 ммоль) в дихлорметані (5 мл) при 0 °C і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Метилхлорформіат (0,082 мл, 1,06 ммоль) додають і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1 год. Насичений водний розчин бікарбонату натрію (2 мл) додають і отриману суміш екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 10 мМ карбонату амонію від 22:78 до 52:48. Фракції продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок потім розділяють хіральною надкритичною рідинною хроматографією із застосуванням колонки Chiralpak AD і елюючи 30 % етанолом (що містить 0,1 % гідроксид амонію) в CO₂ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (перший елюований ізомер) і її ізомера (другий елюований ізомер). МС: m/z=434,2 [M+H]. ¹H ЯМР (CD₃CN, 500 МГц) δ 7,30 (шд, J=11,0 Гц, 2 Н), 5,77 (шс, 1 Н), 4,90-4,80 (м, 1 Н), 3,58 (с, 3 Н), 3,43-3,30 (м, 3 Н), 3,29-3,22 (м, 2 Н), 3,19-3,05 (м, 3 Н), 2,93-2,77 (м, 2 Н), 2,75 (с, 3 Н), 2,67-2,57 (м, 2 Н).

Приклад 9

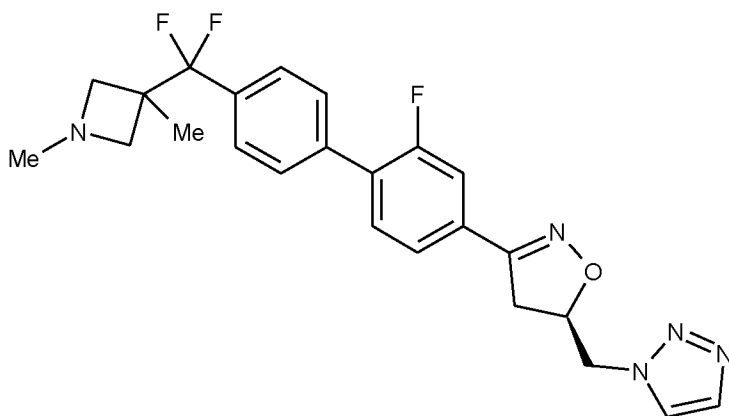


Метил 1,2-оксазол-5-ілметилкарбамат

5 Як описано в прикладі 8, Стадія F, другий елюованийий ізомер після хіральної надкритичної рідинної хроматографії. МС: $m/z=434,2$ [M+H]. ^1H ЯМР (CD_3CN , 500 МГц) δ 7,29 (д, $J=11,0$ Гц, 2 H), 5,75 (шс, 1 H), 4,84 (тдд, $J=5,4, 7,3, 11,0$ Гц, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 3,44-3,35 (м, 1 H), 3,35-3,28 (м, 4 H), 3,27-3,20 (м, 2 H), 3,08 (дд, $J=7,3, 17,0$ Гц, 1 H), 2,82-2,66 (м, 5 H), 2,59-2,51 (м, 2 H).

Приклад 10

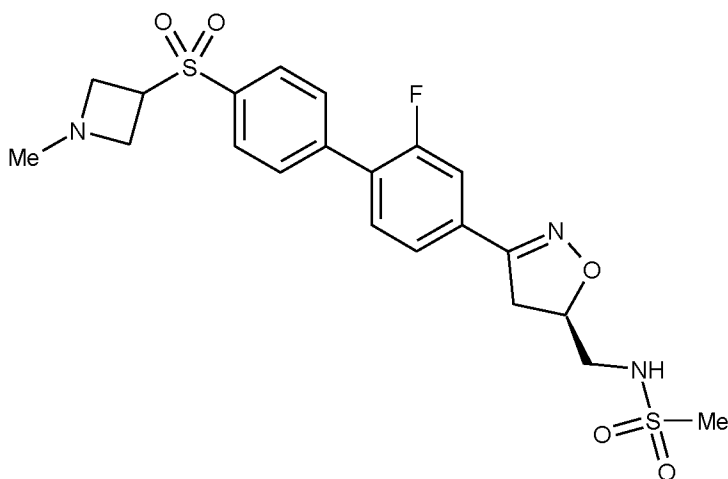
10



1-[[[(5R)-3-{4'-[(1,3-Диметилазетидин-3-іл)(дифтор)метил]-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил]-1H-1,2,3-триазол

15 Триосновний фосфат калію (181 мг, 0,854 ммоль), воду (1,0 мл) і хлор(2-
дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)
(11,2 мг, 0,014 ммоль) додають до розчину (5R)-3-(4-бром-3-фтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-
4,5-дигідроізоксазолу (Проміжна сполука 2) (93 мг, 0,285 ммоль) і 3-{дифтор[4-(4,4,5,5-
тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил}-1,3-диметилазетидину (Проміжна сполука 3)
20 (160 мг, 0,285 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл), реакційну суміш знекиснюють діазотом.
Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш
охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують
препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрil:вода, який містить 10 мМ карбонат
амонію від 73:63 до 67:33 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=456,1 [M+H]. ¹H
25 ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 1,25 (с, 3 Н), 2,24 (с, 3 Н), 3,02 (шд, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,29 (шс, 1 Н),
3,34 (шс, 2 Н), 3,63 (дд, J=17,4, 11,2 Гц, 1 Н), 4,58-4,73 (м, 2 Н), 5,20 (тд, J=11,1, 6,4 Гц, 1 Н),
7,50-7,58 (м, 4 Н), 7,63-7,74 (м, 4 Н), 8,15 (д, J=0,8 Гц, 1 Н).

Приклад 11



N-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід

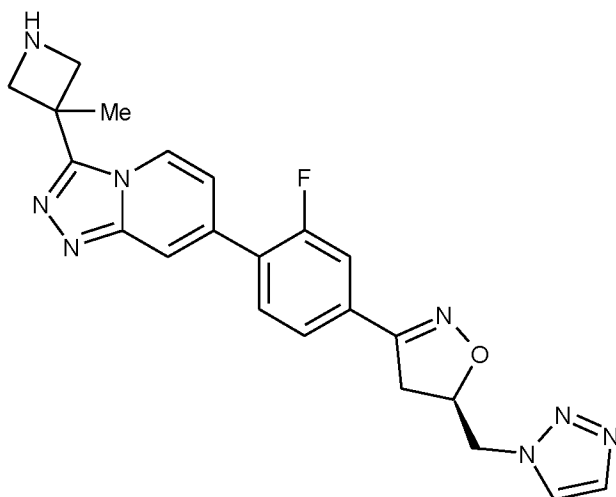
5 Стадія А: N-((5R)-3-(4-Бром-3-фторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід

Метансульфоніл хлорид (0,15 мл, 1,92 ммоль) додають до розчину 1-((5R)-3-(4-бром-3-фторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метанаміну (Проміжна сполука 5) (500 мг, 1,83 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (0,640 мл, 3,66 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при 0 °С, і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) і водним розчином хлористоводневої кислоти (1 М, 30 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом петролейний ефір:етилацетат від 100:0 до 45:55 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=350,9 [M+H]. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,60 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1 H), 7,44 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 5,01-4,92 (м, 1 H), 4,76 (шт, J=6,0 Гц, 1 H), 3,53-3,44 (м, 1 H), 3,44-3,26 (м, 3 H), 3,01 (с, 3 H).

15 Стадія В: N-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід

20 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (10,3 мг, 0,014 ммоль) додають до суміші [4-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)феніл]боронової кислоти (Проміжної сполуки 4) (180 мг, 0,141 ммоль), N-((5R)-3-(4-бром-3-фторфеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід (74,3 мг, 0,212 ммоль) і триосновного фосфату калію (299 мг, 1,41 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) і воді (0,117 мл) і реакційну суміш знекиснюють діазотом. Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметаном:метанол від 100:0 до 90:10. Фракції продукту об'єднують і концентрують при зниженому тиску. Залишок потім очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 0,1 % трифтороцтової кислоти від 20:80 до 40:60 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: m/z=481,9 [M+H]. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ 8,09 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 2 H), 7,75 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,36 (т, J=6,5 Гц, 1 H), 4,92-4,85 (м, 1 H), 4,74 (м, 1 H), 4,40 (шс, 4 H), 3,57 (шдд, J=10,5, 17 Гц, 1 H), 3,31-3,27 (м, 1 H), 3,23-3,18 (м, 2 H), 2,97-2,92 (м, 3 H), 2,89 (с, 3 H).

35 Приклад 12



7-(2-Фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-3-(3-метилазетидин-3-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Стадія А: трет-Бутил 3-[7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-метилазетидин-1-карбоксилат

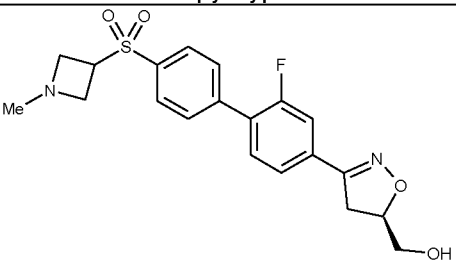
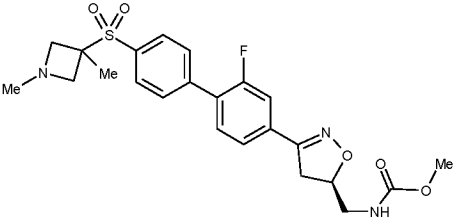
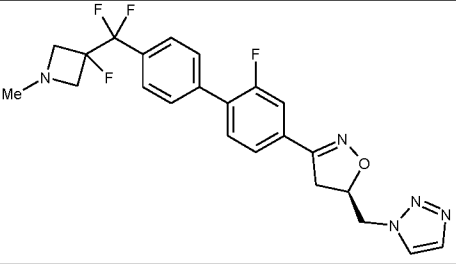
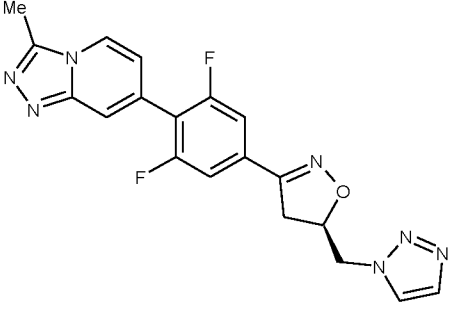
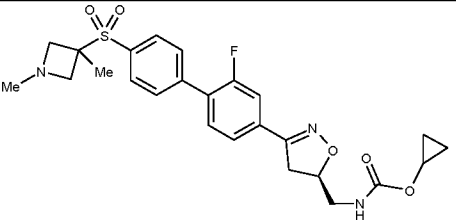
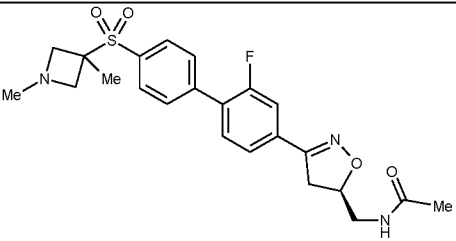
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (10,7 мг, 0,014 ммоль) додають до суміші трет-бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-метилазетидин-1-карбоксилату (Проміжного сполуки 6) (100 мг, 0,272 ммоль), (5R)-3-(4-Бром-3-фтор-феніл)-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазолу (Проміжного сполуки 2) (122 мг, 0,327 ммоль) і водного розчину триосновного фосфату калію (2 М, 0,272 мл, 0,545 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл), і реакційну суміш знекиснюють діазотом. Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметан:метанол від 100:0 до 90:10 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=533,2$ [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ 8,38 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 8,15 (с, 1 Н), 8,02 (с, 1 Н), 7,85-7,78 (м, 1 Н), 7,73 (с, 1 Н), 7,67-7,56 (м, 2 Н), 7,20 (шд, J=7,2 Гц, 1 Н), 5,22 (шдд, J=4,8, 10,4 Гц, 1 Н), 4,75-4,61 (м, 2 Н), 4,48 (шд, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,11 (шс, 2 Н), 3,64 (дд, J=11,2, 17,2 Гц, 1 Н), 3,37 (шс, 1 Н), 1,71 (с, 3 Н), 1,37 (с, 9 Н).

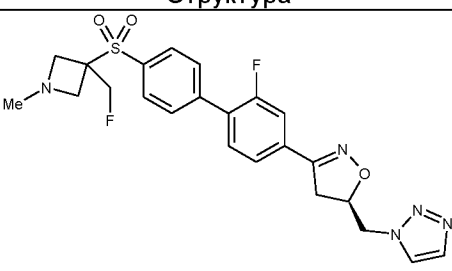
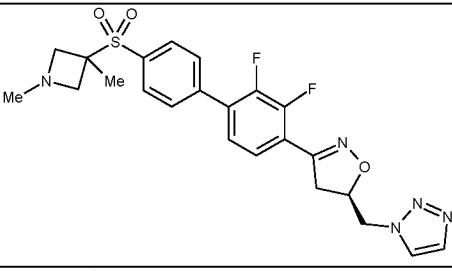
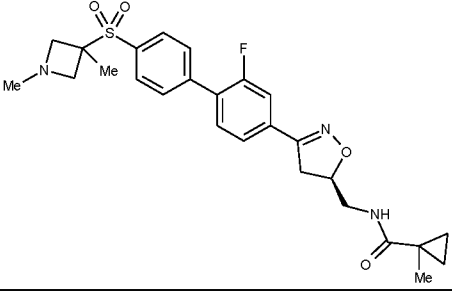
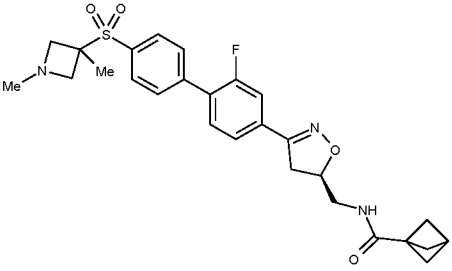
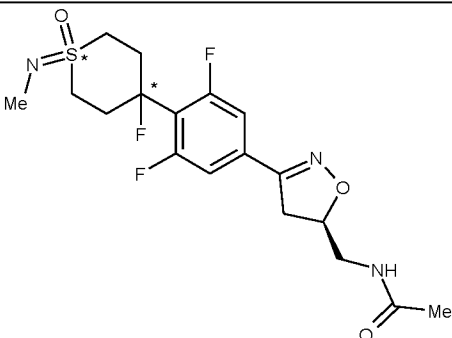
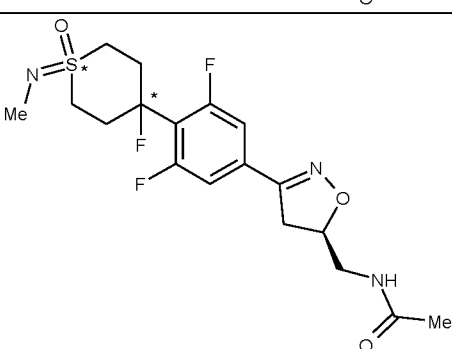
Стадія В: 7-(2-Фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-3-(3-метилазетидин-3-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

В розчин, який містить трет-бутил 3-[7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-метилазетидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,225 ммоль) при 15 °С додають розчин хлористоводневої кислоти в метанолі (3 М, 2 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрил:вода, який містить 0,04 % гідроксиду амонію і 10 мМ карбонату амонію від 10:90 до 40:60 з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС: $m/z=433,1$ [M+H]. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 500 МГц) δ 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 8,13 (д, J=1,2 Гц, 1 Н), 7,98 (с, 1 Н), 7,78 (т, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,71 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 7,63-7,52 (м, 2 Н), 7,17 (шд, J=7,2 Гц, 1 Н), 5,25-5,14 (м, 1 Н), 4,72-4,58 (м, 2 Н), 4,00 (д, J=8,0 Гц, 2 Н), 3,67 (д, J=8,0 Гц, 2 Н), 3,64-3,56 (м, 1 Н), 3,35-3,33 (м, 1 Н), 1,73 (с, 3 Н).

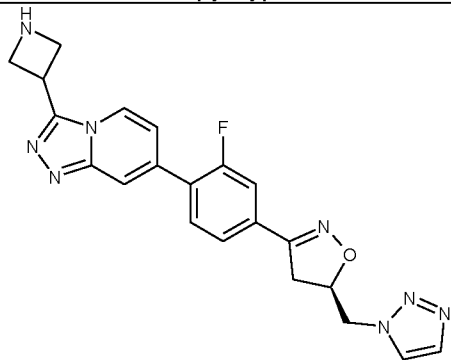
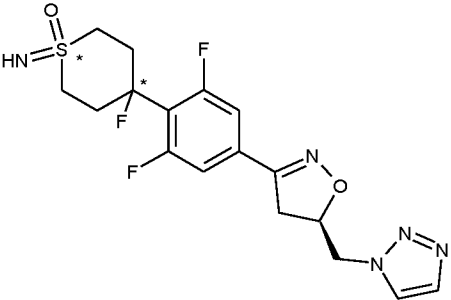
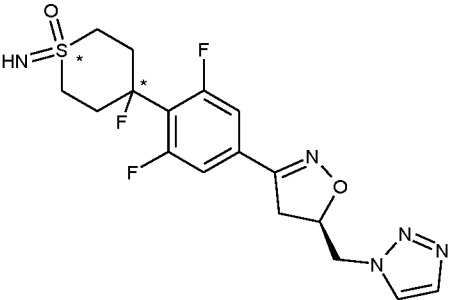
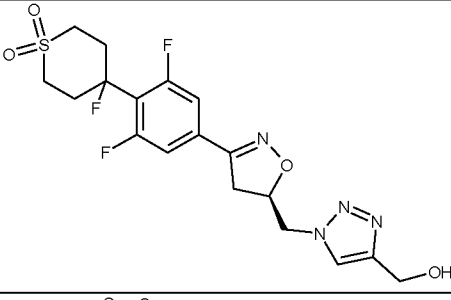
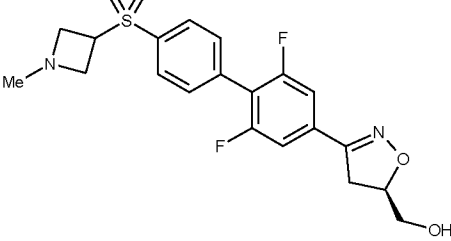
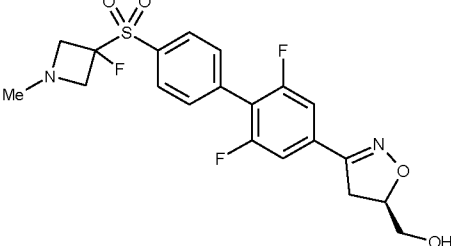
Наступні сполуки отримують із застосуванням способів, описаних в прикладах вище, замінюючи прийнятними реагентами і реагентами.

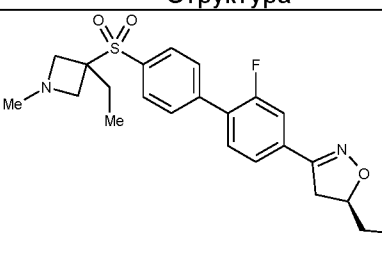
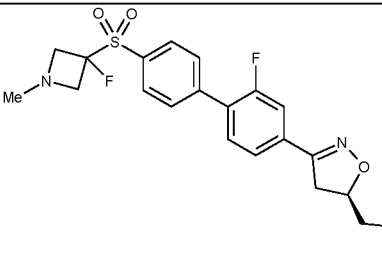
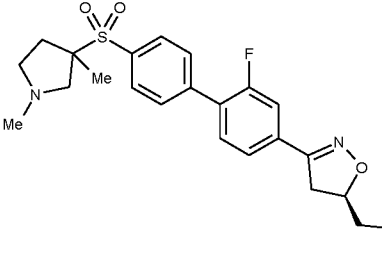
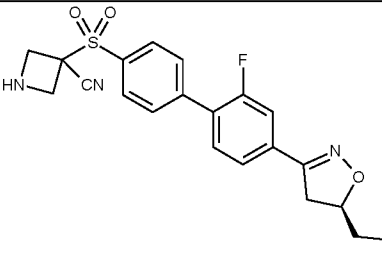
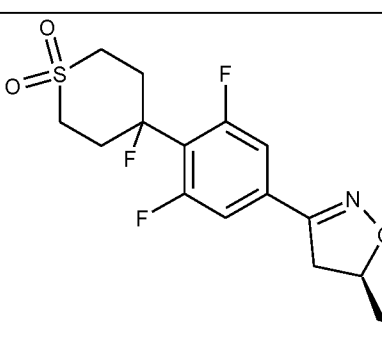
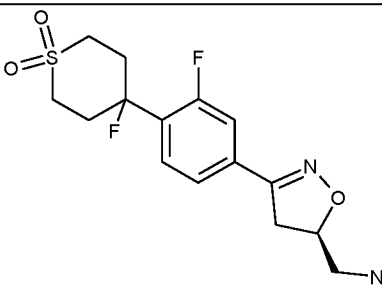
Приклад	Структура	Найменування	МС (M+H ⁺)
13		[(5R)-3-[3-Фтор-4-[4-(1-метилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метанол	4404,9
14		Метил N-[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]-3-фтор-феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил]карбамат	4476,2
15		(5R)-3-[4-[4-[Дифтор-(3-фтор-1-метил-азетидин-3-іл)метил]феніл]-3-фтор-феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол	4460,2
16		(5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)феніл]-5-(триазол-1-ілметил)-4,5-дигідроізоксазол	3396,2
17		Циклопропіл N-[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]-3-фтор-феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил]карбамат	5502,3
18		N-[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-іл)сульфонілфеніл]-3-фтор-феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл]метил]ацетамід	4460,2

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
19		N-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(метансульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил)метансульфонамід	4427,1
20		{{(5R)-3-[4-(6-Ціанопіридин-3-іл)-3-фторфеніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил карбамат	3341,0
21		{{(5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метанол	4419,4
22		1-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2,6-дифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил-1H-1,2,3-триазол	4488,5
23		1-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил-1H-1,2,3-триазол	4456,1
24		5-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-2-(1,3-диметилазетидин-3-сульфоніл)піридин	4489,2

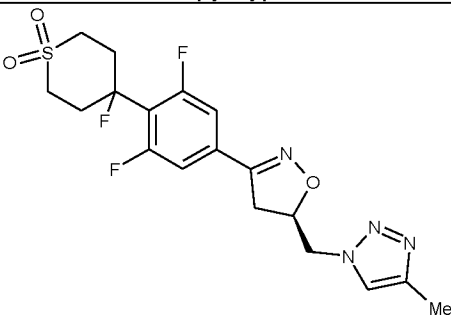
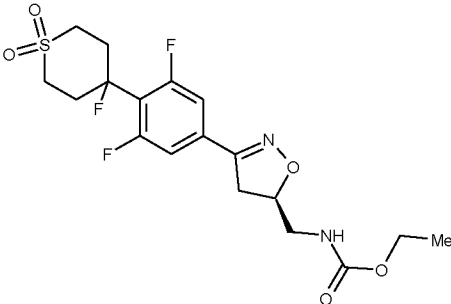
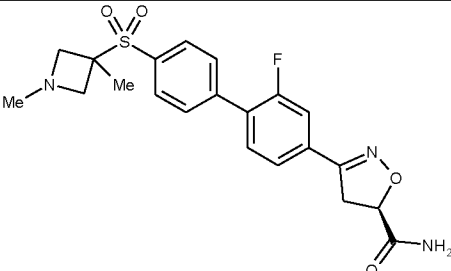
Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
25		1-((5R)-3-((2-Фтор-4'-[3-(фторметил)-1-метилазетидин-3-сульфоніл][1,1'-біфеніл]-4-іл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил}-1Н-1,2,3-триазол	4488,1
26		1-((5R)-3-[[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2,3-дифтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил)-1Н-1,2,3-триазол	4488,2
27		N-((5R)-3-[[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамід	5500,2
28		N-((5R)-3-[[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метил)біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамід	5512,1
29		N-((5R)-3-((3,5-Дифтор-4-[4-фтор-1-(метиліміно)-1-оксо-1λ ⁶ -тіан-4-іл]феніл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)ацетамід	4418,1
30		N-((5R)-3-((3,5-Дифтор-4-[4-фтор-1-(метиліміно)-1-оксо-1λ ⁶ -тіан-4-іл]феніл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)ацетамід	4418,1

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
31		4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-1-(метиліміно)-1λ ⁶ -тіоморфолін-1-он	4411,2
32		1-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол	4456,1
33		N-((5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід	5500,1
34		1-(((5R)-3-{2,6-Дифтор-4'-[(1-метилазетидин-3-іл)окси][1,1'-біфеніл]-4-іл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол	4426,1
35		[(5R)-3-{2-Фтор-4'-[(1-метилазетидин-3-іл)окси][1,1'-біфеніл]-4-іл}-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл]метанол	3357,2
36		1-((5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол	4474,1

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
37		3-(Азетидин-3-іл)-7-(2-фтор-4- {(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1- іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол- 3-іл}феніл)[1,2,4]триазоло[4,3- а]піридин	4419,1
38		4-(2,6-Дифтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3- триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро- 1,2-оксазол-3-іл}феніл)-4-фтор-1- іміно-1λ ⁶ -тіан-1-он	4414,0
39		4-(2,6-Дифтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3- триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро- 1,2-оксазол-3-іл}феніл)-4-фтор-1- іміно-1λ ⁶ -тіан-1-он	4414,0
40		4-{2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-{[4- (гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол- 1-іл]метил}-4,5-дигідро-1,2- оксазол-3-іл]феніл}-4-фтор-1λ ⁶ - тіан-1,1-діон	4445,0
41		{(5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1- метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'- біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2- оксазол-5-іл}метанол	4423,0
42		{(5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-фтор-1- метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'- біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2- оксазол-5-іл}метанол	4423,4

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
43		1-((5R)-3-[4'-(3-Етил-1-метилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил)-1Н-1,2,3-триазол	4484,5
44		1-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-фтор-1-метилазетидин-3-сульфоніл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил)-1Н-1,2,3-триазол	4474,5
45		1-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилпірролідин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил)-1Н-1,2,3-триазол	4484,2
46		3-(2'-Фтор-4'-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл}[1,1'-біфеніл]-4-сульфоніл)азетидин-3-карбонітрил	4467,1
47		4-{2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(гідроксиметил)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл]феніл}-4-фтор-1λ ⁶ -тіан-1,1-діон	3364,0
48		4-Фтор-4-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)-1λ ⁶ -тіан-1,1-діон	3397,0

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
49		N-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)циклопропанкарбоксамід	4486,2
50		Циклопропіл ((5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)карбамат	4447,1
51		3-(3-Фтор-1-метилазетидин-3-іл)-7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин	4451,0
52		3-(3-Фторазетидин-3-іл)-7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)феніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин	4437,2
53		N-((5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)метансульфонамід	4441,1

Приклад	Структура	Найменування	МС (М+Н ⁺)
54		4-(2,6-Дифтор-4-{{(5R)-5-[(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл}феніл)-4-фтор-1λ ⁶ -тіан-1,1-діон	4429,0
55		Етил {{(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіан-4-іл)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил}карбамат	4435,1
56		(5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфоніл)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-карбоксамід	4432,0

Біологічні аналізи

Аналіз росту *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)

- Інгібування росту *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) оцінюють по двох релевантних *in vivo* джерелах вуглецю, глюкози і холестерину, при pH 6,8. Для глюкози як джерела вуглецю середовище складається з бульйону Middlebrook 7H9 з додаванням 4 г/л глюкози, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракції V і 0,05 % тилоксаполу. Для холестерину як джерела вуглецю середовище складається з бульйону Middlebrook 7H9 з додаванням 97 мг/л холестерину, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракції V і 0,05 % тилоксаполу. Mtb, який експресує зелений флуоресцентний білок (Mtb-GFP; H37Rv rMSP12::GFP), попередньо адаптують для росту на відповідному джерелі вуглецю на основі бульйону Middlebrook 7H9 з додаванням бичачого сироваткового альбуміну і тилоксаполу перед скринінгом. Бактерії розподіляють по 384-ямкових мікротитрувальних планшетах приблизно по 2×10^4 клітин, які активно ростуть, в об'ємах 24 мкл на ямку. В титрувальні мікропланшети попередньо розподіляють 0,2 мкл сполуки, диметилсульфоксид (негативний контроль) або рифампіцин (25 мкМ; позитивний контроль). Клітини піддають 2-кратним серійним розведенням сполук від 50 мкМ до 0,049 мкМ. В деяких експериментах сполуки випробовують при нижчих концентраціях. Інгібування росту оцінюють після 7-денного періоду росту шляхом вимірювання флуоресценції за допомогою спектрофотометра. В ямках з негативним контролем клітини все ще активно ростуть під час зчитування. Найнижчу концентрацію тестованої сполуки, необхідну для придушення 95 % росту бактерій, визначають як MITC95. Всі дослідження здійснюють на установці BSL3.

Аналіз синтезу мітохондріального білка

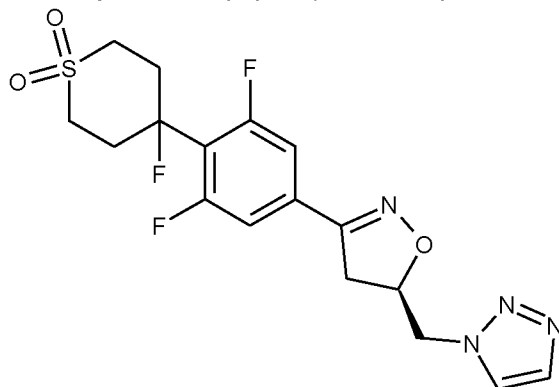
- Інгібування синтезу мітохондріального білка оцінюють в клітинах HepG2 шляхом порівняння рівнів двох субодиниць комплексів ферментів окиснювального фосфорилування, субодиниці I Комплексу IV (COX-I) і субодиниці 70 кДа Комплексу II (SDH-A). COX-I кодується мітохондріальною ДНК, і SDH-A кодується ядерною ДНК. Клітини HepG2 висівають в 96-ямкові планшети, покриті колагеном, по 8000 клітин на ямку і піддають 2-кратним серійним розведенням сполук від 100 мкМ до 6,25 мкМ. Планшети для мікротитрування інкубують приблизно протягом 5 циклів реплікації (4 дні) перед оцінкою рівнів білка з використанням

набору, описаного виробником (ab110217 MitoBiogenesis In Cell ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA). Інгібування синтезу мітохондріального білка виражають як відношення рівнів COX-1 до рівнів SDH-A.

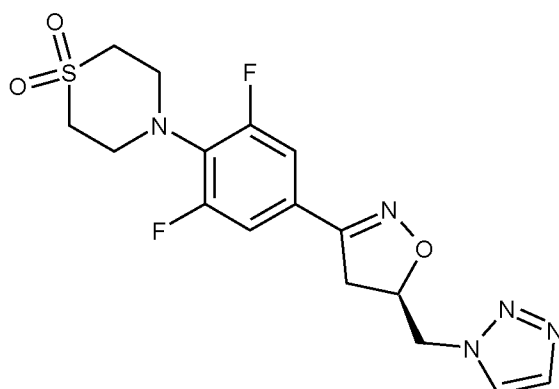
Приклад	Mtb Cho MITC95_мкМ	Mtb Glu MITC95_мкМ	MPS IC50_мкМ
1	1,2	1,2	93
2	1,6	1,6	>100
3	0,14	0,12	6,2
4	3,12	3,12	>100
5	3,12	3,12	
6	1,56	1,56	>100
7	2,34	2,73	>100
8	3,12	3,12	>100
9	2,34	2,73	>100
10	0,19	0,19	22
11	1,17	0,975	>100
12	0,78	0,78	>100
13	1,2	1,0	24
14	0,12	0,12	42
15	0,055	0,035	4,3
16	0,59	0,39	5,4
17	0,39	0,39	
18	0,39	0,39	13
19	9,38	6,25	>100
20	0,19	0,39	7,2
21	1,56	1,56	>100
22	0,49	0,29	25
23	0,78	1,56	16
24	3,12	3,12	76
25	0,09	0,19	2,5
26	0,39	0,39	28
27	0,78	0,78	37
28	0,78	1,56	62
29	1,56	1,56	>100
30	1,56	1,56	>100
31	5,47	4,69	>100
32	0,09	0,065	0,77
33	1,66	1,56	>100
34	0,09	0,09	2,6
35	3,12	3,12	>50
36	0,39	0,39	5,9
37	1,56	0,78	65
38	1,56	0,78	44
39	1,56	0,78	>100
40	1,56	1,56	>100
41	2,34	1,56	>100
42	0,78	0,78	64
43	0,19	0,19	4,1
44	0,12	0,09	1,4
45	0,39	0,19	4,0
46	0,78	1,56	20
47	6,25	6,25	>100
48	6,25	6,25	>100
49	0,17	0,15	51
50	3,12	3,12	>100
51	0,09	0,09	1,4
52	0,78	0,78	27
53	6,25	6,25	>100
54	1,17	0,78	45
55	3,12	3,12	>100
56	6,25	13	>100
лінезолід	3,14	4,58	8

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру:

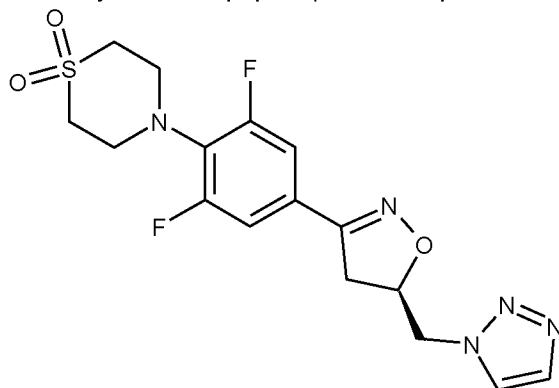


або

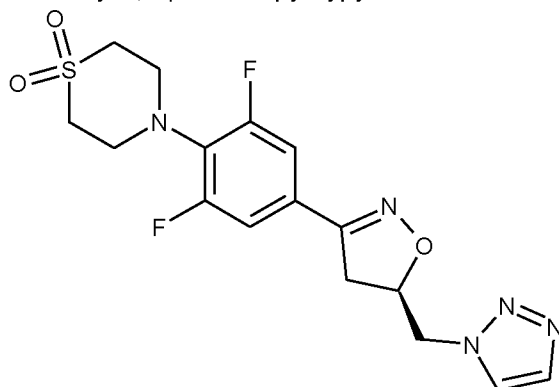


5

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру:

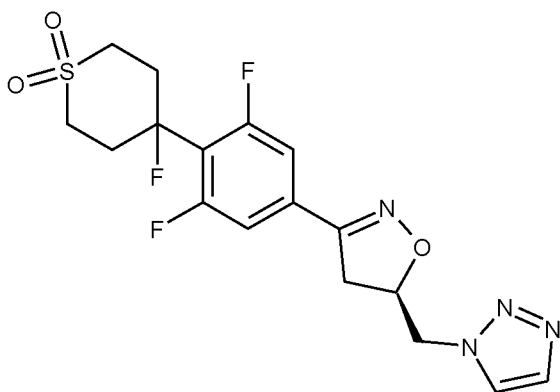


3. Сполука, що має структуру:

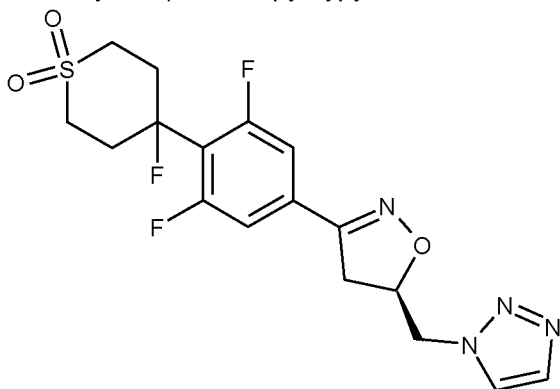


10

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру:



5. Сполука, що має структуру:



6. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.
7. Спосіб лікування бактеріальної інфекції, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування: (i) терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, або (ii) фармацевтичної композиції за п. 6.
8. Спосіб за п. 7, де бактеріальна інфекція викликана *Mycobacterium tuberculosis*.
9. Спосіб за п. 7 або 8, де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально, парентерально або місцево.
10. Спосіб за п. 8 або 9, де *M. tuberculosis* є резистентним до лікарських засобів штамом.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 7-10, який додатково включає стадію введення другого терапевтичного агента для лікування *M. tuberculosis*.
12. Спосіб за п. 11, де другий терапевтичний агент вибирають з групи, яка складається з: етамбутолу, піразинаміду, ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину, офлоксацину, канаміцину, амікацину, капреоміцину, стрептоміцину, етіонаміду, протіонаміду, циклосерину, теридидону, пара-аміносаліцилової кислоти, клофазиміну, кларитроміцину, амоксициліну-клавуланату, тіацетазону, меропенему-клавуланату і тіоридазину.
13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта або при виробництві лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта.