



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129653** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**C07D 498/16** (2006.01)**C07D 519/00****A61K 31/4188** (2006.01)

A61P 31/00

A61P 35/00

A61P 35/02 (2006.01)

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

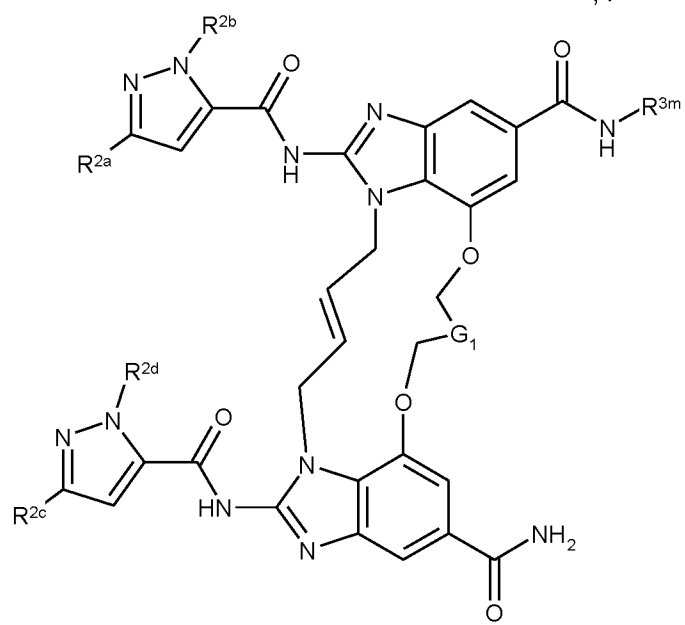
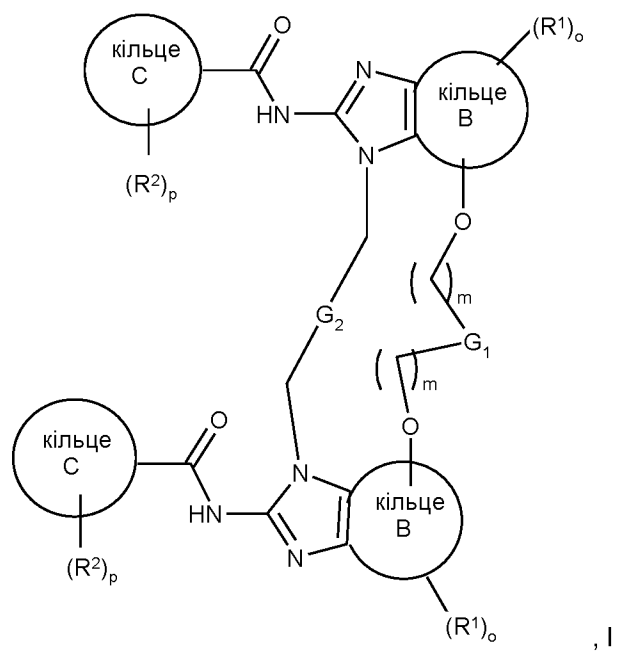
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2022 00745	(72) Винахідник(и): Карчхе Навнатх Попат (IN), Банерджі Молой (IN), Гупта Нішант Рамнівасджі (IN), Джадхав Ганеш Раджарам (IN), Вявахаре Вінод Попатрао (IN), Дас Аміт Кумар (IN), Валке Деепак Сахебрао (IN), Калхатуре Вайбхав Мадхукар (IN), Бхоскар Сміта Адіт'я (IN), Рамдас Від'я (IN), Палле Венката П. (IN), Камбодж Раджендер Кумар (IN)
(22) Дата подання заявки: 22.07.2020	(73) Володілець (володільці): ЛЮПІН ЛІМІТЕД, Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East), Maharashtra, Mumbai 400 055, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 26.06.2025	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201921029556, 201921051086, 202021003961	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2020/194160 A1, 01.10.2020 WO 2020/132582 A1, 25.06.2020 WO 2019/069269 A1, 11.04.2019 WO 2017/175147 A1, 12.10.2017 WO 2019/069270 A1, 11.04.2019
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.07.2019, 10.12.2019, 29.01.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: IN, IN, IN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 01.06.2022, Бюл.№ 22	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 25.06.2025, Бюл.№ 26	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/IB2020/056875, 22.07.2020	

(54) МАКРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ЯК АГОНІСТ STING, СПОСІБ З ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯМ І ШЛЯХ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Розкриті макроциклічні сполуки, що характеризуються загальною формулою (I) або (II), та їхні таутомерні форми, стереоізмери, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати і проліки на їх основі та їх комбінація з придатним лікарським препаратом, відповідні способи синтезу, і фармацевтичні композиції, і шляхи використання сполук, розкритих у даному документі.

UA 129653 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка згідно з РСТ заявляє пріоритет попередніх заявок на патент Індії №№ 201921029556, поданої 22 липня 2019 р.; 201921051086, поданої 10 грудня 2019 р., і 202021003961, поданої 29 січня 2020 р., розкриття кожної з яких включене в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується макроциклічних сполук, що характеризуються загальною формулою (I), і їхніх таутомерних форм, стереоізомерів, фармацевтично прийнятних солей та їх комбінації з придатним лікарським препаратом, відповідних способів синтезу, і фармацевтичних композицій, і шляхів застосування сполук за даним винаходом.

Включення ознак шляхом посилання

Усі патенти США, публікації заявок на патент США, іноземні патенти, іноземні опубліковані заявки та опубліковані заявки згідно з РСТ, статті та інші документи, посилання та публікації, вказані в даному документі, та всі, які перелічені як використані при експертизі матеріали у будь-якому патенті або патентах, що з нього випливають, включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. Включена інформація є частиною даної заявки в такому обсязі, як якби весь текст та інший зміст були повторені в даній заявці, і її треба розглядати як частину тексту та вмісту даної заявки у поданому вигляді.

Передумови створення винаходу

Далі включена інформація, яка може бути корисною для розуміння даного винаходу. Включення такої інформації не є признанням того, що будь-яка інформація, публікації або документи, в конкретній формі або у неявній формі, цитовані в даному документі, являють собою існуючий рівень техніки або є значущими для описуваного або заявленого в даному документі винаходу.

Стимулятор генів інтерферону (STING, також відомий як трансмембранний білок 173/TMEM173/MPYS/MITA/ERIS) являє собою сигнальну молекулу, яка у людей кодується геном TMEM173. STING являє собою білок із 379 амінокислот, що складається з декількох трансмембранних ділянок. Білок STING експресується в декількох типах ендотеліальних та епітеліальних клітин, а також у клітинах гематопоетичної лінії диференціювання, які можуть включати або виключати Т-клітини, дендритні клітини (DC), у тому числі плазмцитоїдні дендритні клітини (pDC) і макрофагів. STING пов'язаний із ендоплазматичним ретикуломом (ER) у клітині та відіграє важливу роль у контролі транскрипції численних генів захисту хазяїна, включаючи інтерферони типу I (IFN) та прозапальні цитокіни.

Розпізнавання аберантних молекул ДНК або циклічних динуклеотидів (CDN) у цитозолі клітини спричиняє активацію STING. Молекули цитозольної ДНК можуть активувати сигнальний шлях з участю STING після зв'язування із синтазою циклічного GMP-AMP (сGAS). Зв'язування цитозольної ДНК із сGAS каталізує утворення типу CDN, відомого як сGAMP (циклічний GMP-AMP), який містить один 2',5'-фосфодіестерний зв'язок та канонічний 3',5'-зв'язок (с[G(2',5')pA(3',5')p]). Зв'язування сGAMP та інших бактеріальних CDN спричиняє зміни в конформації білка STING та сприяє зв'язуванню з TANK-зв'язувальною кіназою 1 (TBK1). Далі комплекс STING-TBK1 переноситься в перинуклеарні ділянки клітини для транспорту TBK1 в компартменти ендолізосом, де він фосфорилує фактори транскрипції, такі як регуляторний фактор інтерферону 3 (IRF3). Подібним чином, після активації STING також активуються STAT6 та ядерний фактор κB (NF-κB). Такі фактори транскрипції потім транслюються в ядро із забезпеченням ініціювання транскрипції генів вродженого імунітету та продукування IFN типу I та інших цитокінів. Потім STING піддається швидкому руйнуванню, подія, яка допомагає уникнути небажаних явищ, пов'язаних із довгостроковим продукуванням цитокінів (Nature Reviews Immunol, 2015, 15:760-770; Cell Reports, 2015, 11:1018-1030).

Дослідження на мишах показали, що сигнальні шляхи з участю IFN типу I відіграють важливу роль у праймінгу Т-клітин, що спричиняється пухлиною, та контролі пухлини (J. Exp. Med. 2011, 208, 1989-2003). Миші без рецептора IFN-α/β в DC не змогли протистояти імунотенним пухлинам, та CD8α+ DC у таких мишей є дефектними щодо крос-презентації антигену CD8+Т-клітинам. Крім того, аналіз профілів транскрипції у пацієнтів із меланою показав, що пухлини, які містять активовані Т-клітини, здатні до інфільтрації, характеризуються транскрипційною сигнатурою IFN типу I (Cancer Res 2009, 69:3077-3085.). Таким чином, активація STING може грати роль під час контролю пухлини.

У міжнародних публікаціях заявок згідно з РСТ №№ WO2017/011920, WO2017/175147, WO2017/175156, WO2018/234805, WO2018/234807, WO2018/234808, WO2019/023635, WO2019/027857, WO2019/027858 і Nature (2018), 564 (7736):439-443 розкриваються модулятори STING.

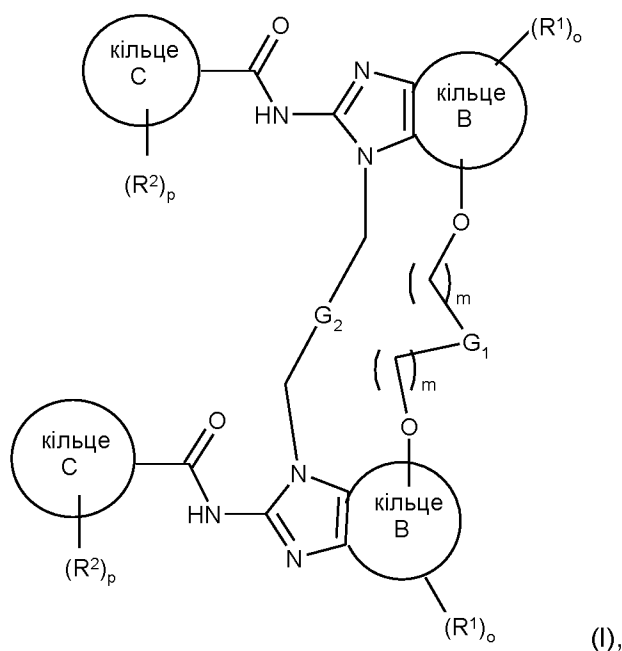
Суть винаходу

Описаний і заявлений у даному документі винахід характеризується багатьма особливостями та варіантами здійснення, що включають без обмеження ті, які вказані, або описані, або цитовані в даному розділі "Суть даного винаходу". Для описаного та заявленого в даному документі винаходу не передбачається включення всіх представлених ознак, і воно не обмежено ознаками або варіантами здійснення, вказаними у вступній частині даного документа, які включені виключно для ілюстрації, а не обмеження, або з їх допомогою.

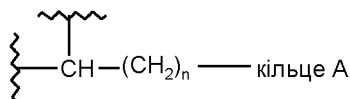
Метою даного винаходу є надання сполук, композицій, складів, наборів та способів, призначених для модуляції білка STING та/або білкового комплексу STING та/або для лікування порушень, на які сприятливо вплине модуляція білка STING та/або білкового комплексу STING. У деяких варіантах здійснення модуляція білка STING та/або білкового комплексу STING являє собою активацію вказаного білка STING та/або білкового комплексу STING. Таким чином, в одному аспекті даний винахід стосується сполук і способів, призначених для модуляції білка STING та/або білкового комплексу STING і, зокрема, але не виключно, способів лікування порушень, на які може сприятливо вплинути модуляція білка STING та/або білкового комплексу STING, способів, що включають введення модулятора білка STING та/або білкового комплексу STING, наприклад сполук формули I або формули II та/або одного або більше аналогів будь-яких вищевказаних сполук або проліків на їх основі.

У даному документі описані сполуки за даним винаходом, що мають модулювальну активність щодо білка STING та/або білкового комплексу STING.

Даний винахід стосується сполук загальної формули (I) та їхніх таутомерних форм, стереоізомерів, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків на їх основі,



де



G_1 незалежно вибраний із $-CH_2-$ або

G_2 являє собою $-CH=CH-$;

кольце А являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл і необов'язково заміщений гетероарил;

кольце В являє собою ароматичне кільце;

кольце С являє собою необов'язково заміщений п'ятичленний гетероарил;

R^1 незалежно вибраний із необов'язково заміщеного гетероарила, $-CONHSO_2R^{3a}$ і $-CON(R^3)_2$;

R^2 незалежно вибраний із водню, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу та необов'язково заміщеного моноциклічного C_3 - C_5 циклоалкілу;

R^3 незалежно вибраний із водню, заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу,

необов'язково заміщеного гетероцикліалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу,

необов'язково заміщеного арилалкілу та $\text{---CH(R}^{3b}\text{)---C(=O)---N(H)---CH(R}^{3b}\text{)---COOH}$; де якщо заміщення R^1 при обох кільцях В являє собою $\text{---CON(R}^3\text{)}_2$, то щонайменше для одного заміщення R^1 обидва заміщення R^3 не можуть одночасно являти собою водень;

5 R^{3a} незалежно вибраний із необов'язково заміщеного алкілу та необов'язково заміщеного циклоалкілу;

R^{3b} незалежно вибраний із водню або необов'язково заміщеного алкілу;

m дорівнює 1;

n дорівнює 0;

10 o дорівнює 1;

p вибраний із 0, 1 або 2;

якщо "алкільна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо ($=O$), алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $\text{---N(R}^4\text{)}_2$, ---C(=O)OH , $\text{---N(H)---SO}_2\text{---алкілу}$ та ---OR^4 ;

15 якщо "карбоцикл" або "циклоалкільна" група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, пергалогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, $\text{---N(R}^4\text{)}_2$, ---C(=O)OH і ---OR^4 ;

якщо "гетероцикл" або "гетероциклільна" група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=O$), галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, гетероциклілу, ---OR^4 , $\text{---OP(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)R}^{4a}$, $\text{---SO}_2\text{R}^{4a}$, ---C(=O)OH , ---C(=O)N(H)R^4 , $\text{---C(=O)N(алкіл)R}^4$, $\text{---N(H)C(=O)R}^{4a}$, $\text{---N(H)---SO}_2\text{---алкілу}$, ---N(H)R^4 і ---N(алкіл)R^4 ;

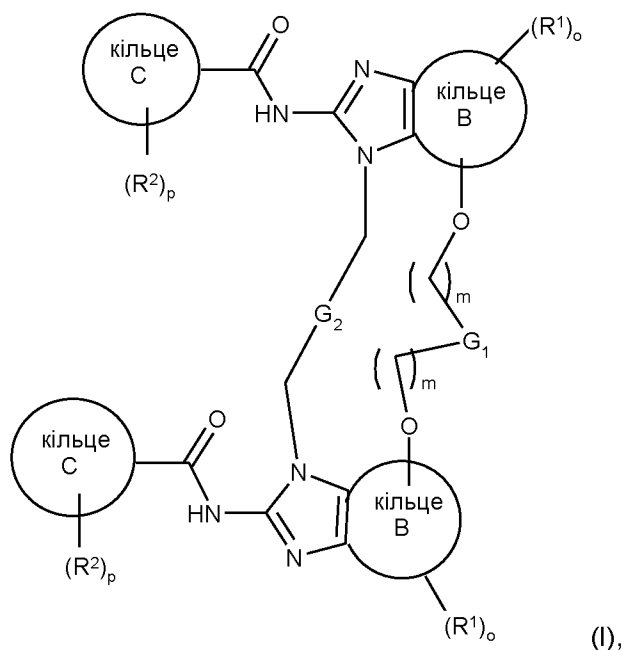
якщо "арильна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, ---O---алкілу , $\text{---O---пергалогеналкілу}$, ---N(алкіл)алкілу , ---N(H)алкілу , $\text{---SO}_2\text{---алкілу}$, $\text{---N(алкіл)C(=O)алкілу}$, $\text{---N(H)C(=O)алкілу}$, $\text{---C(=O)N(алкіл)алкілу}$, $\text{---C(=O)N(H)алкілу}$, ---C(=O)NH_2 , $\text{---SO}_2\text{N(алкіл)алкілу}$, $\text{---SO}_2\text{N(H)алкілу}$, $\text{---SO}_2\text{NH}_2$, $\text{---OP(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)R}^{4a}$ і ---C(=O)OH ;

якщо "гетероарильна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, ---O---алкілу , $\text{---O---пергалогеналкілу}$, ---N(алкіл)алкілу , ---N(H)алкілу , $\text{---SO}_2\text{---алкілу}$, $\text{---N(алкіл)C(=O)алкілу}$, $\text{---N(H)C(=O)алкілу}$, $\text{---C(=O)N(алкіл)алкілу}$, $\text{---C(=O)N(H)алкілу}$, ---C(=O)NH_2 , $\text{---SO}_2\text{N(алкіл)алкілу}$, $\text{---SO}_2\text{N(H)алкілу}$, $\text{---SO}_2\text{NH}_2$, $\text{---OP(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)}_2$, $\text{---P(O)(OR}^4\text{)R}^{4a}$ і ---C(=O)OH ;

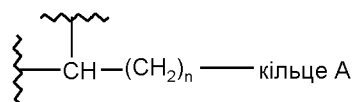
кожний R^4 незалежно вибраний із водню, алкілу та циклоалкілу;

кожний R^{4a} незалежно вибраний із алкілу та циклоалкілу.

35 Даний винахід стосується сполук загальної формули (I) та їхніх таутомерних форм, стереоізомерів, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків на їх основі,



де



G_1 незалежно вибраний із $-\text{CH}_2-$ або ;

G_2 являє собою $-\text{CH}=\text{CH}-$;

5 кільце A являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл і необов'язково заміщений гетероарил;

кільце B являє собою ароматичне кільце;

кільце C являє собою необов'язково заміщений п'ятичленний гетероарил;

R^1 являє собою $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$;

10 R^2 незалежно вибраний із водню, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу та необов'язково заміщеного моноциклічного C_3 - C_5 циклоалкілу;

R^3 незалежно вибраний із водню, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу і необов'язково заміщеного арилалкілу, при цьому щонайменше для одного заміщення R^1 обидва заміщення R^3 не можуть одночасно являти собою водень;

15 m дорівнює 1;

n дорівнює 0;

o дорівнює 1;

p вибраний із 0, 1 або 2;

20 якщо "алкільна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо ($=\text{O}$), алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{SO}_2$ -алкілу та $-\text{OR}^4$;

якщо "карбоцикл" або "циклоалкільна" група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, пергалогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ і $-\text{OR}^4$;

25 якщо "гетероцикл" або "гетероциклільна" група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо ($=\text{O}$), галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, гетероциклілу, $-\text{OR}^4$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^{4a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкіл})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4a}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{SO}_2$ -алкілу, $-\text{N}(\text{H})\text{R}^4$ і $-\text{N}(\text{алкіл})\text{R}^4$;

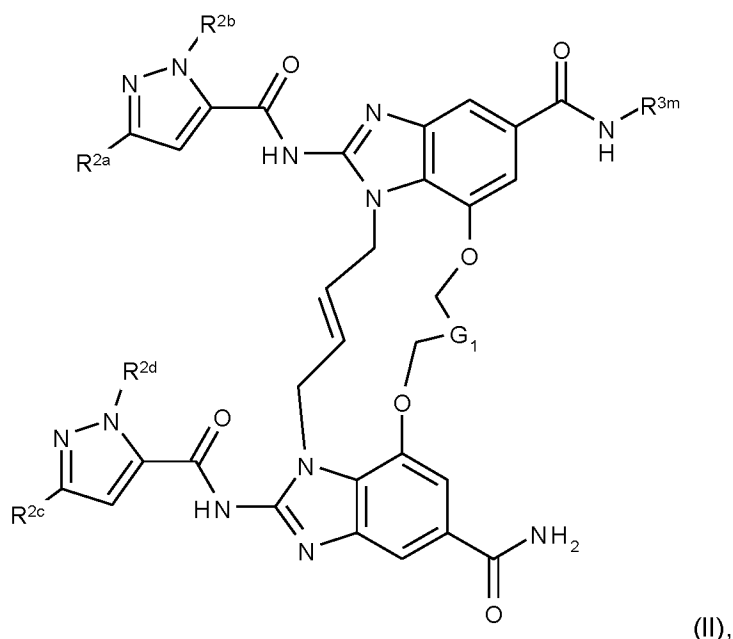
30 якщо "арильна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, $-\text{O}$ -алкілу, $-\text{O}$ -пергалогеналкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2$ -алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^{4a}$ і $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

35 якщо "гетероарильна" група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, $-\text{O}$ -алкілу, $-\text{O}$ -пергалогеналкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2$ -алкілу, $-\text{N}(\text{алкіл})\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{алкіл})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{алкілу}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^{4a}$ і $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

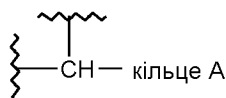
кожний R^4 незалежно вибраний із водню, алкілу та циклоалкілу;

40 кожний R^{4a} незалежно вибраний із алкілу та циклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука загальної формули (II) і її таутомерні форми, стереоізомери, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або проліки на її основі,

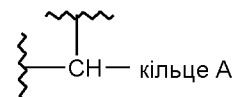


- де
 5 R^{3m} являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений гетероциклілалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл і необов'язково заміщений арилалкіл;



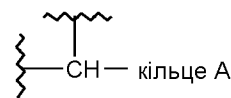
- G_1 незалежно вибраний із $-CH_2-$ або
 кісьце А являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл і необов'язково заміщений гетероарил;
 10 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} і R^{2d} незалежно вибрані з водню, необов'язково заміщеного C_1-C_6 алкілу та необов'язково заміщеного моноциклічного C_3-C_5 циклоалкілу.

Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її

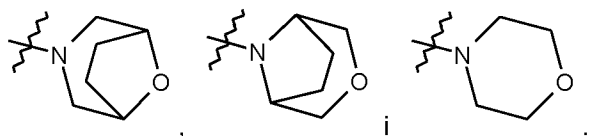


- гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де G_1 являє собою $-CH_2-$ або
 15 Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де G_1 являє собою $-CH_2-$.

Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її



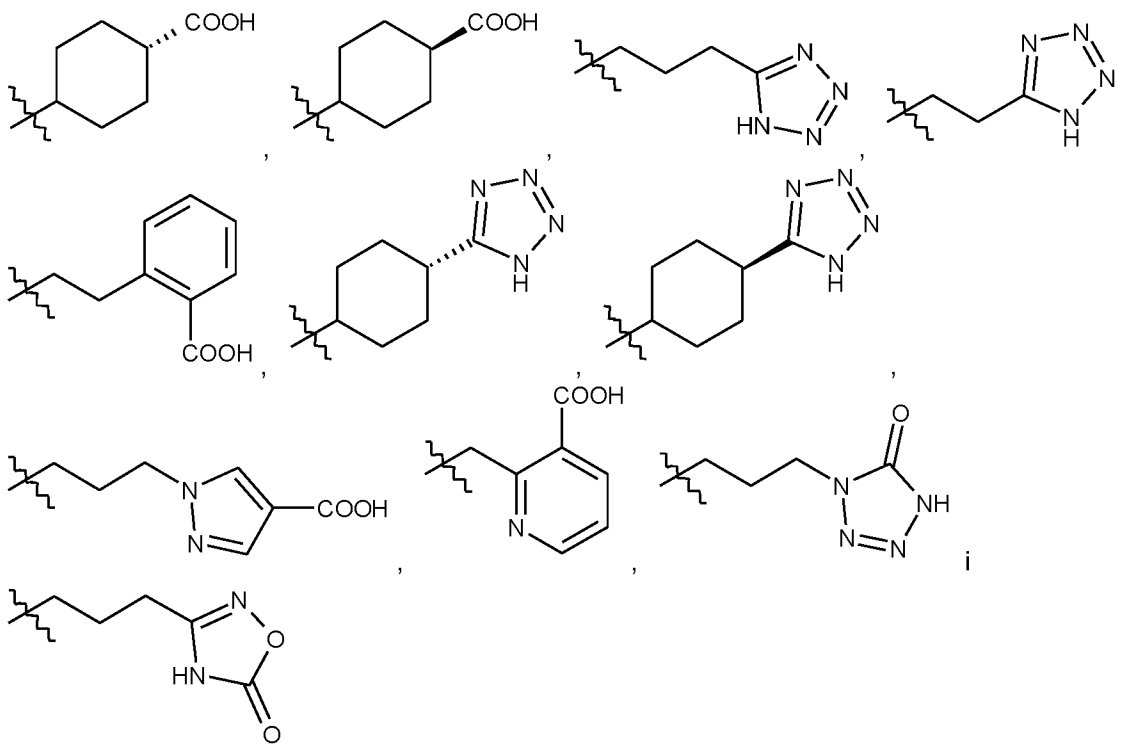
- гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де G_1 являє собою
 20 Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де кісьце А являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил.
 25 Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де кісьце А вибране з групи, що складається з



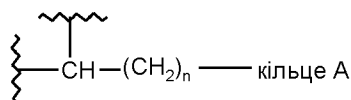
Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} і R^{2d} незалежно вибрані з метилу або етилу.

Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де R^1 являє собою $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, де R^3 незалежно вибраний із водню, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероцикліалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу та необов'язково заміщеного арилалкілу, при цьому щонайменше для одного заміщення R^1 обидва заміщення R^3 не можуть одночасно являти собою водень.

Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де R^{3m} вибраний із групи, що складається з

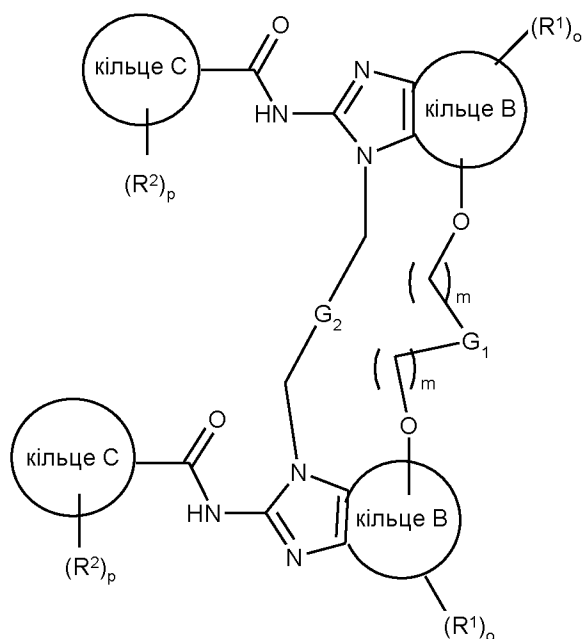


Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її гідрату, її сольвату або проліків на її основі, де R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} і R^{2d} незалежно вибрані з необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу; G_2 являє собою $-\text{CH}=\text{CH}-$; кільце С являє собою піразол; кільце В являє собою ароматичне кільце; n дорівнює 0; m дорівнює 1; p дорівнює 1 або 2; o дорівнює 1; G_1 являє

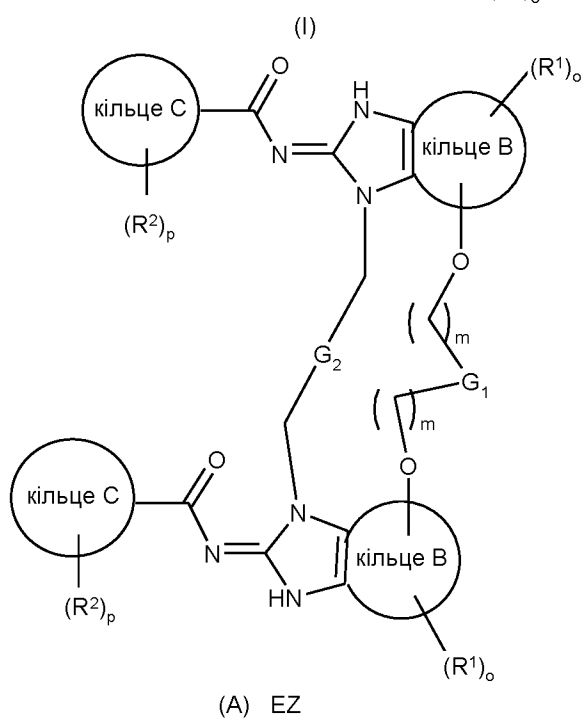


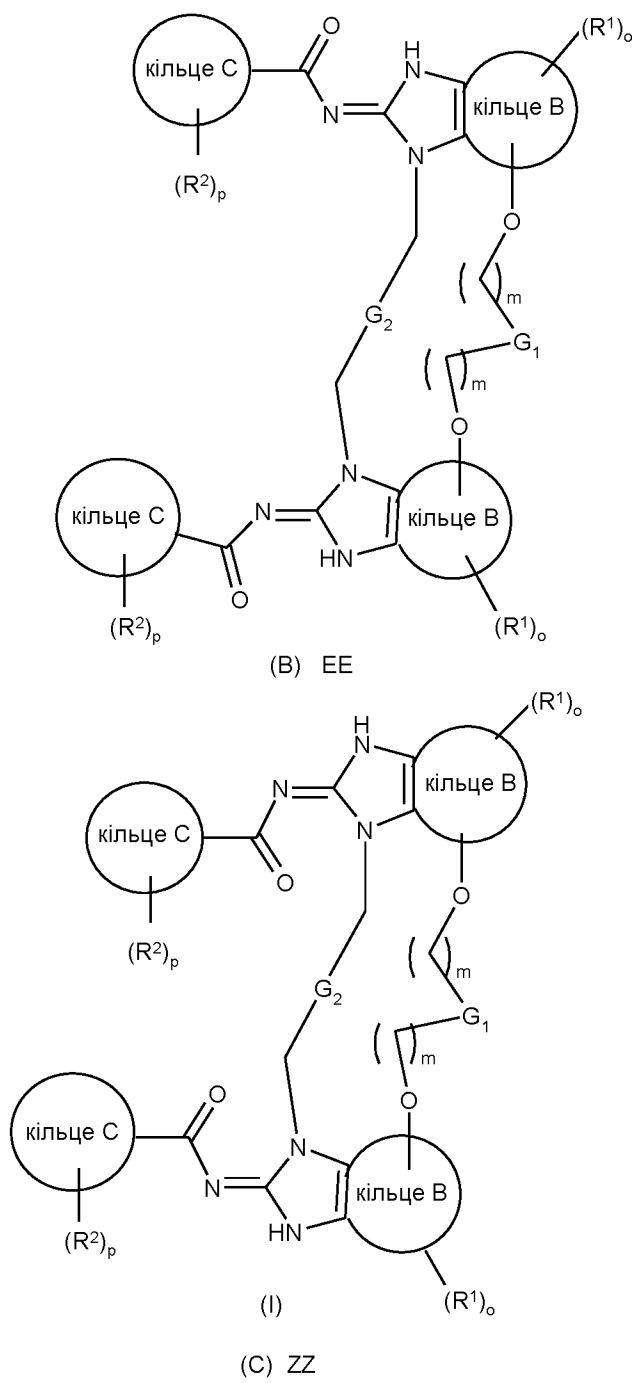
собою $-\text{CH}_2-$ або , при цьому кільце А являє собою необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил, і R^1 являє собою $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, при цьому R^3 являє собою водень, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл і необов'язково заміщений арилалкіл, при цьому щонайменше для одного заміщення R^1 , обидва заміщення R^3 не можуть одночасно являти собою водень.

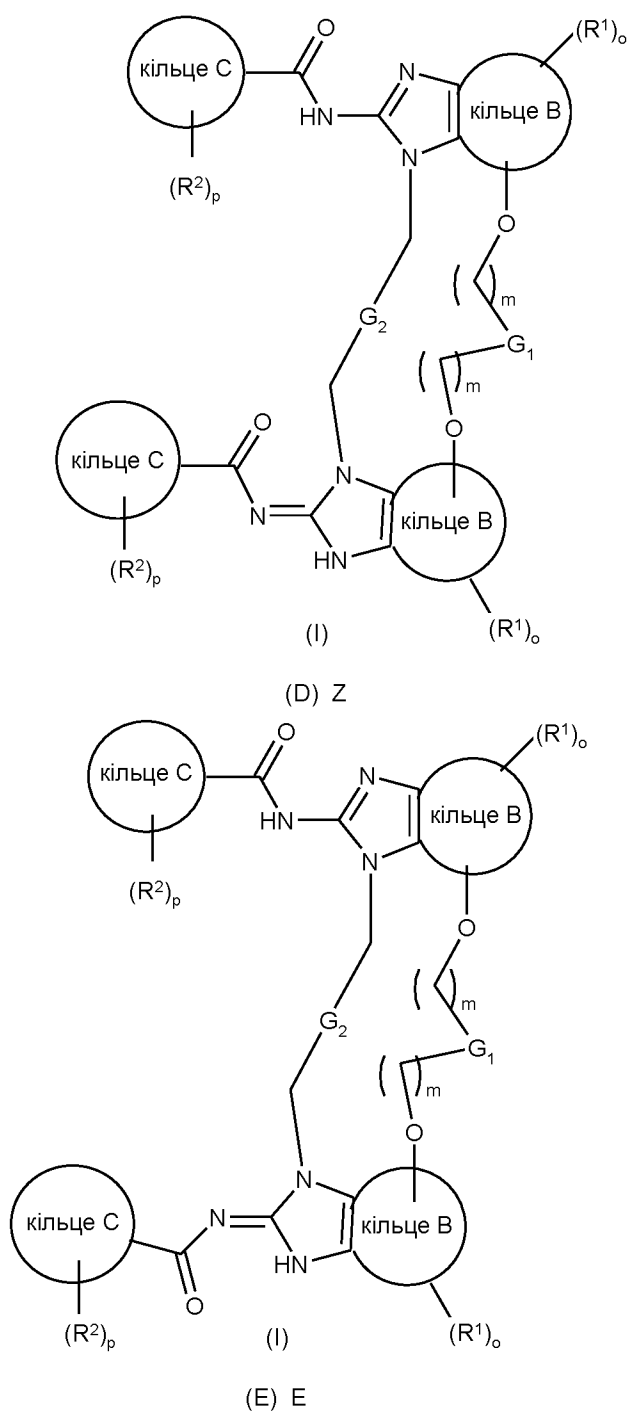
У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука формули (I), її таутомерні форми і всі їхні можливі геометричні ізомери, у тому числі без обмеження формула (A), формула (B), формула (C), формула (D) і формула (E), які представлені нижче:



5







У деяких аспектах будь-яка група R, описана в даному документі, може включати або виключати згадані опції.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука формули (I) і формули (II) та її таутомерні форми, її фармацевтично прийнятна сіль, її гідрат, її сольват або проліки на її основі, де сполука вибрана зі сполуки, представленої в таблиці 1 нижче.

Ілюстративні сполуки за даним винаходом

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
1		(1S,4S)-4-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
2		(1R,4R)-4-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
3		(E)-N-(3-(1Н-Тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
4		(E)-N-(2-(1Н-Тетразол-5-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
5		(E)-2-(2-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)бензойна кислота
6		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
7		(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
8		(E)-1-(3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
9		(E)-2-((12-Карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)нікотинова кислота
10		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
11		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
12		(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

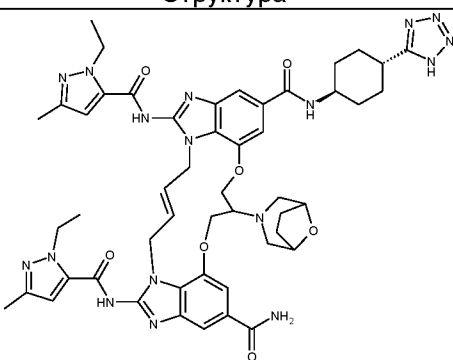
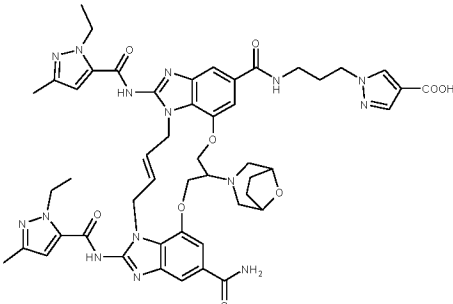
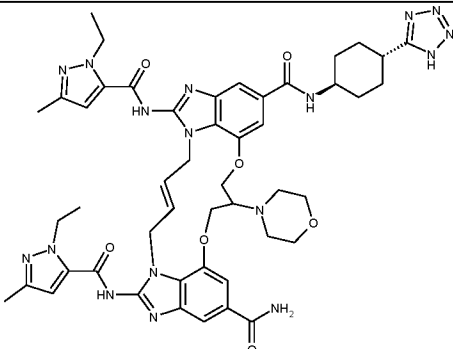
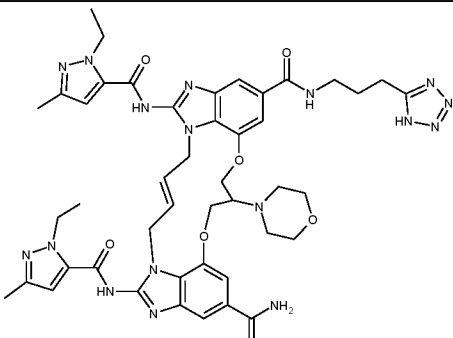
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
13		(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
14		(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
15		(1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
16		(8S,E)-N4-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
17		(8R,E)-N4-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
18		1-(3-((8S,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
19		1-(3-((8R,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
20		(1R,4R)-4-((E)-8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-12-карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
21		(E)-N-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

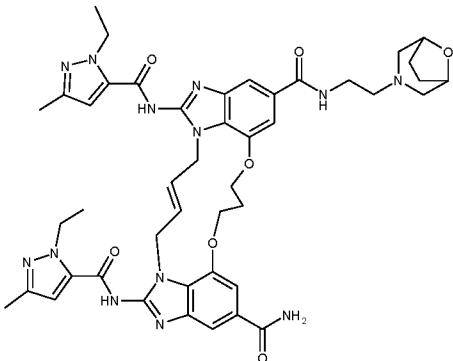
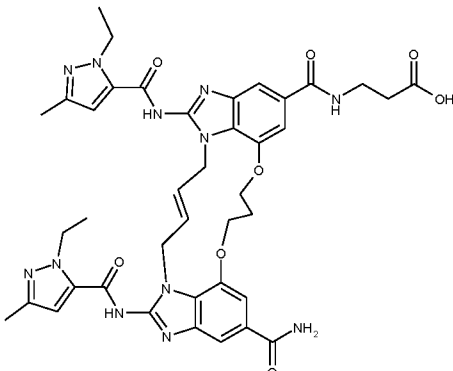
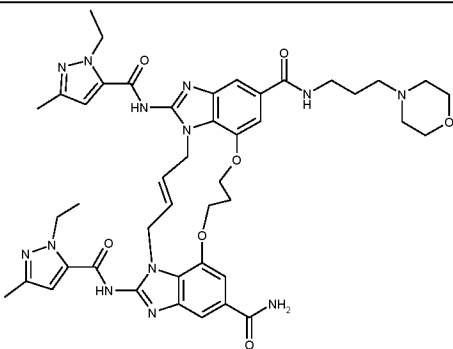
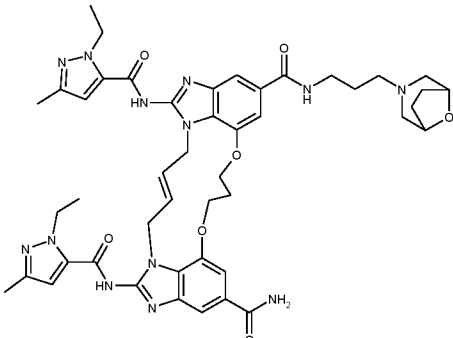
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
22		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
23		(E)-1-(3-(8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
24		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
25		(E)-N-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
26		(1R,4R)-4-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота
27		(E)-1-(3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
28		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(2-морфоліноетил)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
29		(E)-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоніл)гліцин

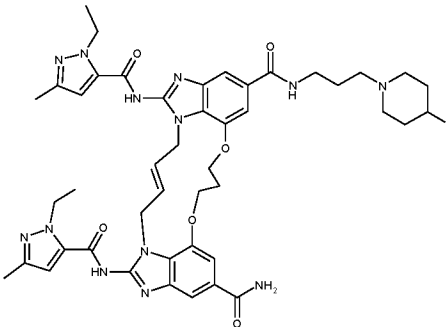
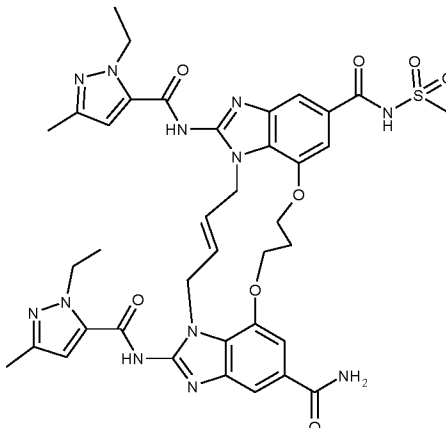
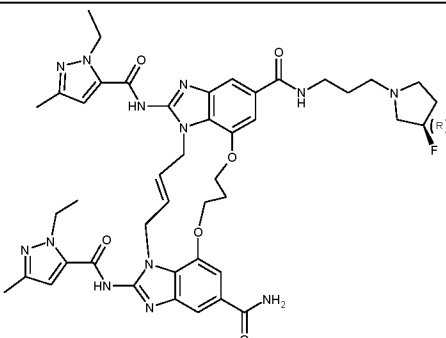
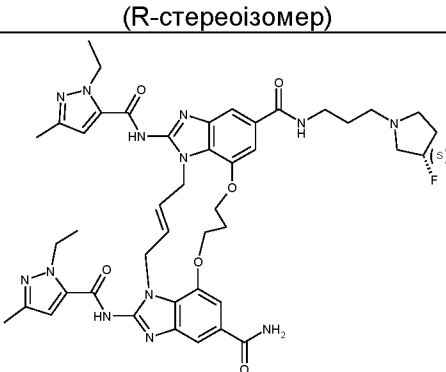
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
30		(E)-N-(2-(8-Окса-3-азабіцікло[3.2.1]октан-3-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
31		(E)-3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропанова кислота
32		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-морфолінопропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
33		(E)-N-(3-(8-Окса-3-азабіцікло[3.2.1]октан-3-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
34		(E)-N-(4-(8-Окса-3-азабіцікло[3.2.1]октан-3-іл)бутил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
35		(E)-(2-(4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбоксамідо)етил)-L-пролін
36		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
37		(E)-N-(3-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
38		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-N-(4-морфолінобутил)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

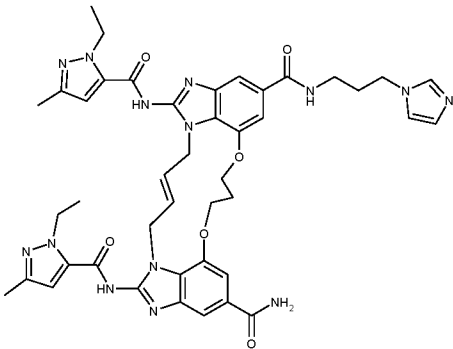
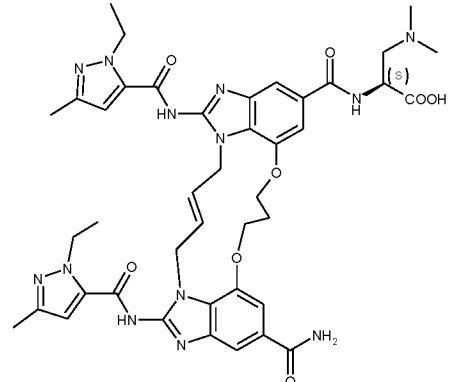
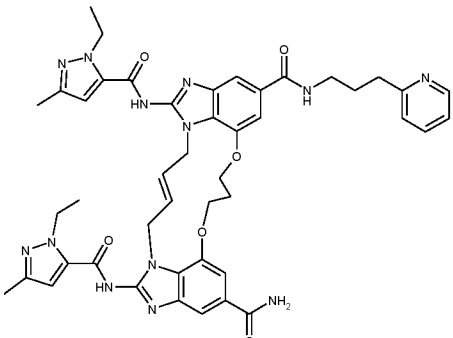
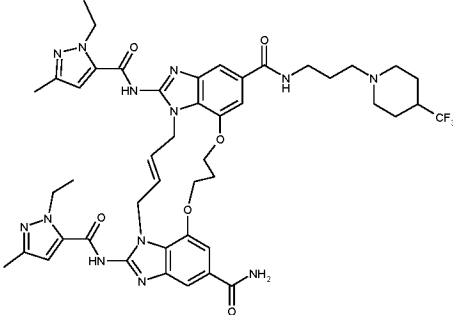
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
39		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
40		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(метилсульфоніл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
41	 (R-стереоізомер)	(R,E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
42	 (S-стереоізомер)	(S,E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

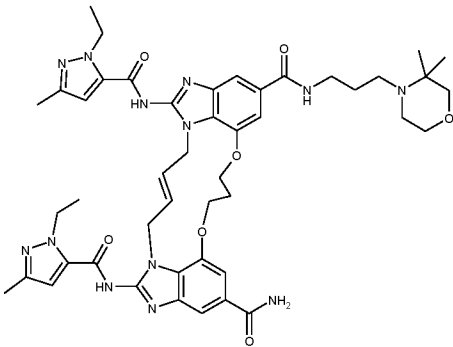
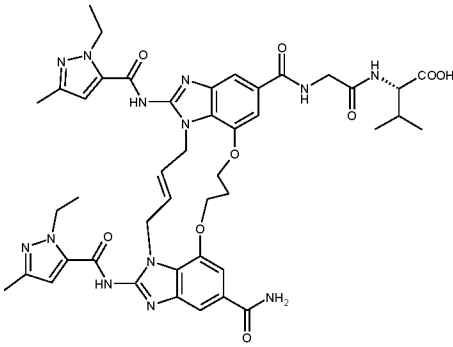
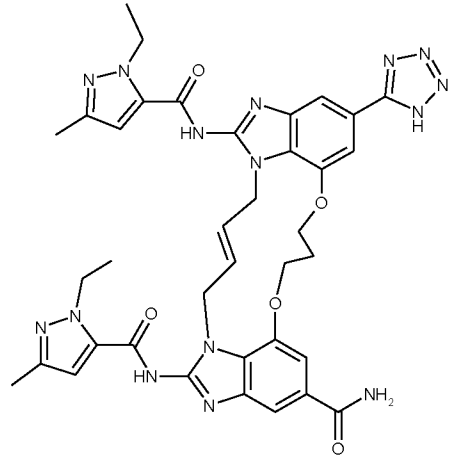
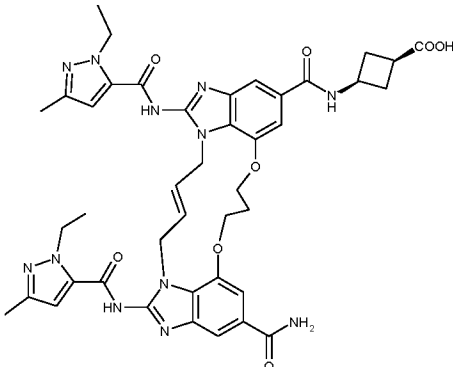
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
43		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(2-(метилсульфонамідо)етил)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
44		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
45		(E)-N-(3-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
46		(E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-Диметилморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
47		(E)-N-(3-(1,1-Діоксидотіоморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
48		(E)-N-(3-(1H-Імідазол-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
49	 (S-стереоізомер)	(S,E)-2-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)-3-(диметиламіно)пропанова кислота
50		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(піридин-2-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
51		(E)-1,15-Біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

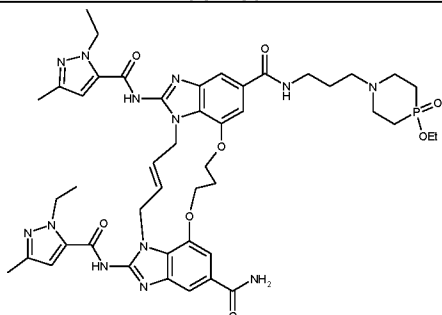
Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
52		(E)-N-(3-(3,3-Диметилморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід
53		(E)-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоніл)гліцил-L-валін
54		(E)-N,N'-(12-Карбамоїл-4-(1H-тетразол-5-іл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-1,15-дііл)біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамід
55		(1S,3S)-3-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонова кислота

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
56		(1R,3R)-3-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетрааза[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонова кислота
57		(E)-1-((12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетрааза[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)циклопропан-1-карбонова кислота
58		(E)-2-(2-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетрааза[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)нікотинова кислота
59		(E)-2-(3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетрааза[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)бензойна кислота

Таблиця 1 (продовження)

№ пр.	Структура	Назва згідно з IUPAC
60		(E)-N-(3-(4-Етоксифосфінан-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука формули (I), формули (II) і її таутомерні форми, стереоізомери, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або проліки на її основі, де сполука вибрана з

(1R,4R)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 2);

(E)-N-((1R,4R)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 6);

(E)-1-(3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 8);

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцікло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 12) і

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцікло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 14).

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятна сіль, призначені для застосування в лікуванні захворювання або стану, за яких активація STING є сприятливою.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачене застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату, призначеного для лікування захворювання або стану, за яких активація STING є сприятливою.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування захворювання або стану, за яких активація STING є сприятливою, у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку або одного або більше інфекційних захворювань у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), формули (II), або проліків на її основі, або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку, де рак може являти собою одну або більше солідних пухлин, один або більше типів лейкозу, одну або більше лімфом або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування одного або більше інфекційних захворювань, де інфекційні захворювання можуть включати або виключати вірусну інфекцію, бактеріальну інфекцію або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше додаткових засобів терапії.

5 У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше додаткових засобів терапії, які можуть включати або виключати засоби хіміотерапії, імунотерапії, променевої терапії або їх комбінацію.

10 У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений ад'ювант вакцини, який містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить (i) сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і (ii) один або більше антигенів, одну або більше композицій на основі антигенів або їх комбінацію.

15 У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена вакцинна композиція, яка містить (i) сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і (ii) один або більше антигенів, одну або більше композицій на основі антигенів або їх комбінацію.

Стислий опис графічних матеріалів

20 Супутні графічні матеріали, які включені в даний документ і утворюють частину опису, ілюструють аспекти даного опису і разом з описом додатково служать для пояснення принципів аспектів і для забезпечення можливості одержання та застосування аспектів фахівцем у галузі техніки, що розглядається. Графічні матеріали призначені виключно для ілюстративних цілей, демонструють ілюстративні необмежувальні варіанти здійснення і не обов'язково зображені в масштабі.

25 На фігурі 1А продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 2, щодо зниження об'єму пухлини, що вказує на те, що сполука 2 забезпечує зниження об'єму пухлини, на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, при цьому у 7 з 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 2 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурі 1В продемонстрований ефект сполуки 2 щодо зміни ваги тіла на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c у тих самих суб'єктів, що і на фігурі 1А.

35 На фігурі 2А продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 6, щодо зниження об'єму пухлини, що вказує на те, що сполука 6 забезпечує зниження об'єму пухлини, на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, при цьому у 7 з 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 6 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

40 На фігурі 2В продемонстрований ефект сполуки 6 щодо зміни ваги тіла на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c у тих самих суб'єктів, що і на фігурі 2А.

45 На фігурі 3А продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 8, щодо зниження об'єму пухлини, що вказує на те, що сполука 8 забезпечує зниження об'єму пухлини, на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, при цьому у 5 з 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 8 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурі 3В продемонстрований ефект сполуки 8 щодо зміни ваги тіла на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c у тих самих суб'єктів, що і на фігурі 3А.

50 На фігурі 4А продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 12, щодо зниження об'єму пухлини, що вказує на те, що сполука 12 забезпечує зниження об'єму пухлини, на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, при цьому у 8 з 10 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 12 вводили суб'єктам (n=10) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

55 На фігурі 4В продемонстрований ефект сполуки 12 щодо зміни ваги тіла на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c у тих самих суб'єктів, що і на фігурі 4А.

60 На фігурі 5А продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 14, щодо зниження об'єму пухлини, що вказує на те, що сполука 14 забезпечує зниження об'єму пухлини, на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, при цьому у

6 з 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 14 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурі 5B продемонстрований ефект сполуки 14 щодо зміни ваги тіла на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c у тих самих суб'єктів, що і на фігурі 5A.

На фігурі 6 продемонстрований ефект сполуки 2 у випадку високої дози на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, де сполука 2 за двох різних доз забезпечує зниження об'єму пухлини (лінії графіка для двох доз сполуки 2 перекриваються). Сполуку 2 вводили суб'єктам (n=10) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурі 7A продемонстрована діаграма проточної цитометрії, що зображує інфільтрацію в пухлину CD3⁺CD8⁺T-клітин у відсотках через 96 год. після обробки середовищем-носієм.

На фігурі 7B продемонстровані ілюстративні дані діаграми проточної цитометрії, що зображують інфільтрацію в пухлину CD3⁺CD8⁺T-клітин у відсотках через 96 год. після обробки ілюстративною сполукою за даним винаходом, сполукою 2, що вказують більш високий відсоток інфільтрації T-клітин порівняно з таким для контролю з середовищем-носієм.

Докладний опис винаходу

Даний опис ілюстративних варіантів здійснення призначений для читання спільно з супутніми графічними матеріалами, які слід розглядати як частину всього письмового опису. Крім того, заголовки розділів, що застосовуються в даному документі, призначені тільки для організаційних цілей і не повинні трактуватися як такі, що обмежують описаний об'єкт.

Загальні терміни, застосовувані у формулі, можуть бути визначені, як вказано нижче; однак вказане значення не слід інтерпретувати як таке, що обмежує обсяг терміна *per se*.

Термін "алкіл", застосовуваний у даному документі, стосується вуглеводневого радикала, одержаного з алкану, який містить в основі тільки атоми вуглецю та водню, не передбачає будь-якої ненасиченості, містить від одного до шести атомів вуглецю та приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком, наприклад метилу, етилу, н-пропілу, 1-метилетилену (ізопропілу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилетилену (трет-бутилу) тощо. Якщо не вказане або не перелічене протилежне, всі алкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть являти собою алкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщені або незаміщені.

Термін "пергалогеналкіл", застосовуваний у даному документі, стосується алкільної групи, визначеної в даному документі вище, де всі атоми водню вказаної алкільної групи замінені галогеном. Прикладами пергалогеналкільної групи є трифторметил, пентафторетил тощо.

Термін "гетероароматичне кільце", застосовуваний у даному документі, стосується 5-6-членної моноциклічної ароматичної кільцевої системи, що містить 1-2 гетероатоми в кільці, вибрані з O, N або S.

Термін "циклоалкіл" або "карбоцикл", застосовуваний у даному документі, стосується неароматичної моно- або мультициклічної кільцевої системи, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, яка може включати або виключати циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Якщо не вказане або не перелічене протилежне, всі циклоалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Термін "моноциклічний C₃-C₆циклоалкіл", застосовуваний у даному документі, стосується заміщеної або незаміщеної неароматичної моноциклічної кільцевої системи, що містить від 3 до 5 атомів вуглецю, яка може включати або виключати циклопропіл, циклобутил, циклопентил тощо.

Термін "ароматичне кільце", застосовуваний у даному документі, стосується ароматичної вуглеводневої кільцевої системи. Приклади включають бензольне кільце тощо.

Термін "арил", застосовуваний у даному документі, стосується моновалентної моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної вуглеводневої кільцевої системи. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл тощо.

Термін "аралкіл", якщо не вказано інше, стосується алкіларилу, приєднаного за допомогою алкільної частини (де алкіл є таким, як визначено вище), і алкільна частина містить 1-6 атомів вуглецю, і арил є таким, як визначено вище. Приклади аралкільних груп включають бензил, етилфеніл, пропілфеніл, нафтилметил тощо.

Термін "гетероарил", застосовуваний у даному документі, стосується 5-14-членної моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, що містить 1-4 гетероатоми в кільці, вибрані з O, N або S, при цьому решта атомів кільця являють собою атоми вуглецю (з відповідними атомами водню, якщо не вказане інше), при цьому щонайменше одне кільце в кільцевій системі є ароматичним.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл", якщо не вказане інше, стосується заміщеної або незаміщеної неароматичної, моноциклічної, біциклічної, трициклічної або місткової/конденсованої/спірокільцевої системи, що містить 3-15-членне кільце, яке складається з атомів вуглецю та одного або більше (наприклад, 2 або 3) гетероатомів, незалежно вибраних із N, O, S, P(O)(OR^{4a}), P(O)(R^{4a}) або S(O)₂. Точкою приєднання може бути будь-який придатний вуглець або азот.

Термін "гетероарилалкіл", застосовуваний даному документі, стосується гетероарильної групи, приєднаної за допомогою алкільної частини, де алкіл містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і гетероарил є таким самим, як визначено в даному документі.

Термін "гетероцикліалкіл", застосовуваний у даному документі, стосується гетероцикліальної групи, приєднаної за допомогою алкільної частини, де алкіл містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і гетероцикліл є таким же, як визначено в цьому документі.

Термін "оксо", застосовуваний у даному документі, стосується двовалентного кисню (=O), приєднаного до вихідної групи. Наприклад, оксо, приєднаний до вуглецю, утворює карбоніл, оксо, заміщений за циклогексаном, утворює циклогексанон.

Термін "проліки", застосовуваний у даному документі, стосується модифікованої сполуки формули (I) або формули (II), де функціональна група, що являє собою аміногрупу, групу карбонової кислоти або гідроксигрупу, додатково приєднана до профрагменту. У деяких варіантах здійснення "профрагмент" стосується молекули, що виконує функцію захисної групи, яка приховує функціональну групу в активному засобі, тим самим перетворюючи активний засіб на проліки. Як правило, профрагмент буде приєднаний до лікарського засобу за допомогою зв'язку(зв'язків), який(які) відщеплюється(відщеплюються) ферментативними або неферментативними способами *in vivo*, тим самим перетворюючи проліки на їхню активну форму. У деяких варіантах здійснення профрагмент також може являти собою активний засіб. У деяких варіантах здійснення профрагмент може бути зв'язаний зі сполукою формули I. У деяких варіантах здійснення профрагмент може бути зв'язаний зі сполукою формули II.

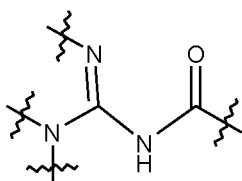
У деяких варіантах здійснення профрагмент може включати або виключати C1-C4 карбонові кислоти, C1-C4 спирти, C1-C4 альдегіди, C1-C4 кетони, окрему амінокислоту або пептид. У деяких варіантах здійснення профрагмент являє собою окрему амінокислоту, функціональні групи якої необов'язково захищені. Способи утворення проліків шляхом сполучення вищезгаданих профрагментів та сполук формули (I) або формули (II) можна здійснювати шляхом застосування традиційних способів утворення естерів, амідів або ацеталів, які добре відомі в рівні техніки. Як необмежувальний приклад функціональну групу, що являє собою карбонову кислоту, у сполуці формули (I) або формули (II) можна вводити в реакцію з етанолом у присутності EDC для утворення естеру.

У деяких варіантах здійснення профрагмент являє собою молекулу для націлювання. У деяких аспектах профрагмент являє собою субстрат для інфлюксних або ефлюксних переносників на клітинній мембрані, наприклад, таких, які описані в Gaudana, R. et al. AAPS Journal, 12(3):348-360 (2012), включеному в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. Профрагмент може являти собою, наприклад, хімічно зв'язаний біотин або хімічно зв'язаний D-серин.

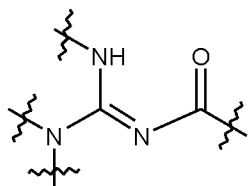
Термін "таутомер" або "таутомерна форма", застосовуваний у даному документі, стосується структурних ізомерів, що характеризуються різними значеннями енергії, які є взаємоперетворюваними внаслідок низького енергетичного бар'єра. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають взаємоперетворення шляхом міграції протона, які можуть включати або виключати види кето-енольної ізомеризації. Валентні таутомери включають взаємоперетворення шляхом реорганізації деяких зі зв'язувальних електронів.

Термін "геометричний ізомер", застосовуваний у даному документі, стосується E- або Z-геометричних ізомерів (наприклад, цис- або транс-) відносно подвійного зв'язку.

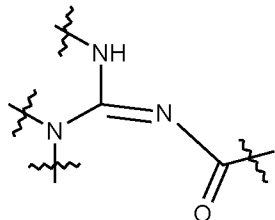
Всі таутомерні форми та їхні можливі геометричні ізомери, включаючи без обмеження формулу (s), формулу (r) та формулу (t), формул та сполук, описаних у даному документі, призначені для включення в обсяг даного винаходу.



Формула (s)



Формула (r)



Формула (t)

Сполуки за даним винаходом можуть мати один або більше хіральних центрів. Абсолютна стереохімія в кожному хіральному центрі може являти собою "R" або "S". Сполуки за даним винаходом включають усі діастереомери та енантіомери та їх суміші. Якщо конкретно не вказане інше, то згадування одного стереоізомеру використовується щодо будь-якого з можливих стереоізомерів. Щоразу, коли стереоізомерна композиція не визначена, слід розуміти, що включені всі можливі стереоізомери.

Термін "стереоізомер", застосовуваний у даному документі, означає сполуку, що складається з однакових атомів, які зв'язані за допомогою однакових зв'язків, але мають різні тривимірні структури, які не є взаємозамінними. Тривимірні структури називають конфігураціями. Застосовуваний у даному документі термін "енантіомер" стосується двох стереоізомерів, молекули яких є дзеркальними відображеннями один одного, що не збігаються під час накладання. Термін "хіральний центр" означає атом вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи. Застосовуваний у даному документі термін "діастереомери" означає стереоізомери, які не є енантіомерами. Терміни "рацемат" або "рацемічна суміш" означають суміш рівних частин енантіомерів.

Застосовувані у даному документі терміни "здійснення лікування" або "лікування" статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому включають: (а) попередження або затримку виникнення клінічних симптомів статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому, що розвиваються в суб'єкта, який може страждати або бути схильним до статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому, але ще не зазнає або не проявляє клінічні або субклінічні симптоми статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому; (b) пригнічення статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому, тобто усунення симптомів або зниження темпів розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних або субклінічних симптомів; c) полегшення тяжкості захворювання, порушення або стану або щонайменше одного з їхніх клінічних або субклінічних симптомів та/або (d) послаблення захворювання, тобто зумовлювання регресії статусу, порушення або стану або щонайменше одного з їхніх клінічних або субклінічних симптомів.

Термін "суб'єкт", застосовуваний у даному документі, стосується ссавця і включає без обмеження людину, велику рогату худобу, коневих, котятих, собак, гризунів, приматів або інших тварин (таких як домашні тварини або не домашні тварини). Суб'єктом переважно є людина, яка може бути чоловіком чи жінкою. Суб'єкт також може стосуватися дорослого або дитини.

Термін "терапевтично ефективна кількість", застосовуваний у даному документі, стосується кількості сполуки, яка у разі введення суб'єкту, який цього потребує, є достатньою для спричинення необхідного ефекту. "Терапевтично ефективна кількість" буде змінюватися залежно від сполуки, захворювання та його тяжкості, віку, ваги, фізичного стану та чутливості суб'єкта, який підлягає лікуванню. Терапевтично ефективна кількість також переважно являє собою таку, за якої будь-які токсичні або шкідливі ефекти речовини/молекули, агоніста або антагоніста можуть переважуватися терапевтично сприятливими ефектами.

Термін "фармацевтичний склад", застосовуваний у даному документі, стосується препарату, який знаходиться в такій формі, що забезпечує ефективність біологічної активності активного інгредієнта, що міститься в ньому, і який не містить додаткових компонентів, які неприйнятно токсичні для суб'єкта, якому повинен бути введений склад.

"Фармацевтично прийнятний носій", застосовуваний у даному документі, стосується

інгредієнта у фармацевтичному складі, відмінного від активного інгредієнта, який можна безпечно вводити суб'єкту. Фармацевтично прийнятний носій включає без обмеження буфер, допоміжну речовину, стабілізатор або консервант. Придатні носії та розріджувачі включають забуферені, водні розчини, сольовий розчин, декстрозу, гліцерин, ізотонічні сольові розчини, наприклад фосфатно-сольовий буферний розчин, ізотонічна вода тощо, та їх комбінації. У деяких варіантах здійснення носії можуть включати пропіленгліколь, диметилізосорбід і воду, і ще більш конкретно фосфатно-сольовий буферний розчин, ізотонічну воду, деіонізовану воду, спирти з однією функціональною групою та симетричні спирти.

Термін "порушення, за якого модуляція білка STING і/або білкового комплексу STING може бути сприятливою", застосовуваний у даному документі, включає будь-яке захворювання, порушення або стан, за яких функція або активність білка STING і/або білкового комплексу STING може бути залучена в лікуванні захворювання, порушення чи стану. В одному варіанті здійснення захворювання, порушення або стан може включати або виключати рак або інфекційне захворювання.

Термін "що передбачає", який є синонімічним з "що включає", "що містить" або "що характеризується", є таким, що включає або не обмежує і не виключає додаткові, незгадані елементи або інгредієнти з лікарського препарату (або стадії у випадку способу). Фраза "що складається з" виключає будь-який елемент, стадію або інгредієнт, не зазначені у лікарському препараті (або стадії у випадку способу). Фраза "що по суті складається з" стосується вказаних матеріалів і таких, які не значним чином впливають на основні і нові характеристики лікарського препарату (або стадії у випадку способу).

Термін "пухлина", що застосовується в даному документі, стосується росту і проліферації всіх неопластичних клітин, або злоякісних, або доброякісних, і всіх передракових і ракових клітин і тканин. Терміни "рак", "раковий", "порушення, пов'язане з проліферацією клітин", "проліферативне порушення" і "пухлина" не є взаємно виключними, як вказано в даному документі.

Терміни "рак" і "раковий", що застосовуються в даному документі, означають або описують фізіологічний стан у суб'єкта, який, як правило, характеризується неконтрольованим ростом і/або проліферацією клітин. Деякі види раку складаються з клітин, що швидко діляться, тоді як інші складаються з клітин, які діляться більш повільно, ніж є нормою. Приклади типів раку можуть включати або виключати, наприклад, карциному, лімфому (наприклад, лімфому Ходжкіна та неходжкінську лімфому), бластому, саркому та лейкоз. Більш конкретно приклади таких видів раку можуть включати або виключати, наприклад, плоскоклітинний рак, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені, плоскоклітинну карциному легені, рак черевної порожнини, гепатоцелюлярний рак, рак шлунково-кишкового тракту, рак підшлункової залози, гліобластому, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, колоректальний рак, карциному ендометрію або матки, карциному слинної залози, рак нирки, рак печінки, рак передміхурової залози, рак вульви, рак щитоподібної залози, карциному печінки, лейкоз та інші лімфопроліферативні порушення та різні типи раку голови та шиї.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль", що застосовується в даному документі, стосується однієї або більше фармацевтично прийнятних органічних або неорганічних солей сполуки за даним винаходом. Ілюстративні солі включають без обмеження сульфатні, цитратні, ацетатні, оксалатні, хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, бісульфатні, фосфатні, кислотні фосфатні, ізонікотинатні, лактатні, саліцилатні, кислі цитратні, тартратні, олеатні, танатні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні "мезилатні", етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (тобто 1,1'-метиле-біс(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі. Фармацевтично прийнятна сіль може передбачати включення іншої молекули, такої як іон ацетату, іон сукцинату або інший протиіон. У деяких варіантах здійснення протиіон являє собою будь-який органічний або неорганічний фрагмент, який стабілізує заряд у вихідній сполуці. Крім того, фармацевтично прийнятна сіль може містити більше ніж один заряджений атом у своїй структурі. У випадках, коли декілька заряджених атомів є частиною фармацевтично прийнятної солі, для неї можуть бути присутніми декілька протиіонів. Отже, фармацевтично прийнятна сіль може містити один або більше заряджених атомів та/або один або більше протиіонів.

У деяких варіантах здійснення, якщо сполука за даним винаходом являє собою основу, то необхідну фармацевтично прийнятну сіль одержують за допомогою будь-якого прийнятного способу, доступного з рівня техніки, наприклад обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота,

азотна кислота, метансульфонова кислота, фосфорна кислота тощо, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, малеїнова кислота, янтарна кислота, мигдальна кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидна кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота тощо.

У деяких варіантах здійснення, якщо сполука за даним винаходом являє собою кислоту, то необхідну фармацевтично прийнятну сіль одержують за допомогою будь-якого прийнятного способу, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужноземельного металу тощо. Ілюстративні приклади придатних солей включають без обмеження органічні солі, одержані з амінокислот, таких як гліцин і аргінін, аміаку, первинних, вторинних і третинних амінів і циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі, одержані з натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

Застосовуваний у документі термін "сольват" стосується асоціації або комплексу, що складається з однієї або більше молекул розчинника та сполуки за даним винаходом. Приклади розчинників, з якими утворюються сольвати, включають без обмеження воду, ізопропанол, етанол, метанол, DMSO, етилацетат, оцтову кислоту та етаноламін.

Сполуки

Численні дослідження показали, що активація шляху STING в APC хазяїна, що знаходяться в пухлині, необхідна для індукції спонтанної відповіді CD8⁺T-клітин на антигени, що походять із пухлини, *in vivo* (Immunity, 2014, 41:830-842). Велика кількість даних вказує, що наявність лімфоцитів (TIL), які інфільтруються в пухлину, корелює із сприятливим прогнозом для різноманітних злоякісних пухлин (J. Transl. Med. 2012, 10:205) та є основою для передбачення позитивного клінічного результату у відповідь на декілька стратегій імунотерапії (Cancer J. 2012, 18:153-159). Активація STING частково сприяє протипухлинній активності хіміотерапевтичних засобів, а також променевої терапії (Immunity, 2014, 41:843-852). Крім того, було відкрито, що активація та сигнальні шляхи з участю STING є необхідними для захисту від розвитку раку за допомогою стимуляції протипухлинних імунних відповідей. Таким чином, активація STING являє собою потенційний імунотерапевтичний підхід у лікуванні раку.

Дослідження показали, що пряме внутрішньопухлинне введення (I.Tu.) модифікованих CDN у стабільну меланому B16F10, карциному товстої кишки CT26 та карциному молочної залози 4T1 зумовлювало швидке та значне зменшення пухлини та довготривалий системний протипухлинний імунітет. Таким чином, активація шляху з участю STING у TME за допомогою специфічних агоністів може бути ефективною терапевтичною стратегією для стимулювання широкомасштабного праймінгу T-клітин, що зумовлюється пухлиною, та лікування раку у такий спосіб (J. Immunol. 2013, 190:5216-5225; Cell Rep. 2015, 19, 11(7):1018-30). Окрім CDN, інші класи сполук можуть активувати STING.

Разом із протираковим механізмом STING активація STING згодом також зумовлює індукцію декількох противірусних генів, які включають IFN- β та декілька генів, що стимулюються інтерферонами (ISG). Видалення STING у фібробластах ембріона миші зумовлювало їхню схильність до зараження вірусами, що містять негативний ланцюг рибонуклеїнової кислоти, включаючи вірус везикулярного стоматиту. Було показано, що мишачий агоніст DMXAA першого покоління до STING є ефективним у багатьох моделях вірусів *in-vivo*, наприклад HBV (вірус гепатиту В), гідродинамічній моделі ДНК миші, вірусі чікунгунья, штамі грипу H1N1 PR8, що демонструє застосовність агоніста STING як противірусного засобу проти багатьох вірусних інфекцій (Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J Leukocyte Biol. 2011, 89(3):351-357).

Автори даного винаходу встановили, що модифікація однієї або більше субодиниць приєднаної сполуки може забезпечувати значне підвищення біологічної доступності та фармакокінетики, так що введення асиметрично приєднаних сполук надає значну перевагу щодо активації білка STING. Крім того, автори даного винаходу встановили, що включення гідрофільних фрагментів (наприклад, здатних до іонізації та/або високополярних) в одну або більше субодиниць приєднаної сполуки може забезпечувати підвищення розчинності та полегшення складання із забезпеченням ефективною активації білка STING, що можна застосовувати для лікування інфекційного захворювання та/або раку.

Сполуки, розкриті у даному документі, та їхні таутомерні форми, стереоізомери, проліки на їх основі можна одержувати, наприклад, за допомогою методик, широко відомих у галузі органічного синтезу та відомих фахівцеві-практику середньої кваліфікації в галузі, до якої належить даний винахід. Крім того, за допомогою способів, описаних у даному документі, можна здійснювати синтез сполук за даним винаходом. Однак дані способи не єдині, за допомогою яких можна синтезувати сполуки за даним винаходом. Крім того, послідовності різноманітних стадій синтезу, описаних у даному документі, можна чергувати для забезпечення необхідних сполук.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені сполука формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні захворювання або стану, за яких активація білка STING і/або білкового комплексу STING є сприятливою.

Способи

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачене застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату, призначеного для застосування в лікуванні захворювання або стану, за яких активація білка STING і/або білкового комплексу STING є сприятливою.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування захворювання або стану, за яких активація білка STING і/або білкового комплексу STING є сприятливою, у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку або одного або більше інфекційних захворювань у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), формули (II), або проліків на її основі, або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку, де рак може включати або виключати одну або більше солідних пухлин, один або більше типів лейкозу, одну або більше лімфом або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення солідні пухлини, лікування яких можна здійснювати за допомогою сполук за даним винаходом, можуть включати або виключати рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак легені, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак головного мозку, рак нирки, рак яєчка, рак уретри, ректальний рак, рак фаллопіївних труб, рак статевих членів, рак піхви, рак шлунка, рак шкіри, меланому, рак печінки, види гастроінтестинальної стромальної пухлини, рак уротелію, рак щитоподібної залози, рак паращитоподібної залози, рак наднирників, рак кістки, рак порожнини рота, рак яєчника, рак матки, плоскоклітинну карциному голови та шиї, рак ендометрію, рак жовчного міхура, рак сечового міхура, рак ротоглотки, рак лімфатичних вузлів, гліобластому, астроцитому, мультиформну гліобластому або види саркоми м'яких тканин, фібросаркому, хондросаркому, гемангіому, тератому, ліпому, міксому, фіброму, рабдоміому, тератому, холангіокарциному, саркому Юінга. Приклади лейкозу, лікування якого можна здійснювати за допомогою сполук за даним винаходом можуть включати або виключати лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, волосатоклітинний лейкоз, хронічний нейтрофільний лейкоз, лейкоз із клітин мантийної тканини, гострий мегакаріотичний лейкоз, множинну мієлому, мегакаріобластний лейкоз, еритролейкоз, плазмоцитому, промієлоцитарний лейкоз, хронічний мієломоноцитарний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, мієлофіброз, хронічний мієлогенний лейкоз, справжню поліцитемію, тромбоцитемію, хронічний лімфоцитарний лейкоз, пролімфоцитарний лейкоз, волосатоклітинний лейкоз, макроглобулінемію Вальденстрема, хворобу Кастлемана, хронічний нейтрофільний лейкоз, імунобластний великоклітинний лейкоз, плазмоцитому та види лейкозу в будь-якій іншій частині організму. Приклади лімфоми, лікування якої можна здійснювати за допомогою сполук за даним винаходом можуть включати або виключати лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, фолікулярну лімфому, лімфому з клітин мантийної зони, лімфому Беркітта, лімфобластну Т-клітинну лімфому, лімфому з клітин маргінальної зони, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому ЦНС, дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому, лімфоплазмоцитарну лімфому, дифузну В-великоклітинну лімфому (DLBCL), периферичну Т-клітинну лімфому, анапластичну великоклітинну лімфому, первинну медіастинальну лімфому, грибоподібний мікоз, дрібноклітинну лімфому з нерозсіченими ядрами, лімфобластну лімфому, імунобластну лімфому, первинну ефузійну лімфому та лімфоми, асоційовані з HIV (або є пов'язаними зі СНІДом). Вищевказані солідні пухлини можна моделювати із застосуванням способу та клітинних ліній, описаних у прикладах.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування одного або більше інфекційних захворювань, де інфекційні захворювання можуть включати або виключати вірусну інфекцію, бактеріальну інфекцію або їх комбінацію. Приклади вірусної інфекції, лікування якої можна здійснювати за допомогою сполук за даним винаходом можуть включати або виключати вірус імунодефіциту людини (HIV), вірус папіломи людини (HPV), вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту В (HBV), вірус грипу (Orthomyxoviridae - який може включати або виключати Alphainfluenzavirus (грип типу А - всі підтипи або серотипи) і грип типу В), коронавірус (який може включати або виключати SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2), альфавірус, ротавірус, вірус Сендай, вірус віспи, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус Ласса (Arenaviridae), вірус сказу (Rhabdoviridae), вірус лихоманки Західного Нілу, вірус Денге, вірус японського енцефаліту та інші флавівіруси, РНК-вмісний вірус, ДНК-вмісний вірус, вірус, що належить до родини Alphaflexiviridae, Astroviridae, Alphetetraviridae, Alvernaviridae, Asfarviridae, Ampullaviridae, Adenoviridae, Ascoviridae, Betaflexiviridae, Bromoviridae, Barnaviridae, Bicaudaviridae, Baculoviridae, Closteroviridae, Caliciviridae, Carmotetraviridae, Clavaviridae, Corticoviridae, Dicotylaviridae, Endornaviridae, Filoviridae, Globuloviridae, Guttaviridae, Geminiviridae, Hytrosaviridae, Leviviridae, Luteoviridae, Lipothrixviridae, Mesoniviridae, Marnaviridae, Metaviridae, Malacoherpesviridae, Nodaviridae, Nyamiviridae, Nimaviridae, Nanoviridae, Piconaviridae, Partitiviridae, Picobirnaviridae, Paramyxoviridae, Poxviridae, Pandoraviridae, Polymaviridae, Phycodnaviridae, Papillomaviridae, Polydnaviruses, Polymaviridae, Permutotetraviridae, Potyviridae, Retroviridae, Siphoviridae, Sphaerolipoviridae, Virgaviridae, Togaviridae, Turriviridae, Tectiviridae.

Приклади бактеріальної інфекції, лікування якої можна здійснювати за допомогою сполук за даним винаходом, можуть включати або виключати інфекції, спричинювані бактеріями, що належать до родів *Brucella*, *Clostridium*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Fransicella*, *Listeria*, *Legionella*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше додаткових засобів терапії.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше додаткових засобів терапії, які можуть включати або включати засоби хіміотерапії, імунотерапії, променевої терапії або їх комбінацію.

Хіміотерапія включає введення одного або більше додаткових хіміотерапевтичних засобів, які можуть застосовуватися у комбінації із сполуками формули (I), формули (II), або проліками на їх основі, або їхньою фармацевтично прийнятною сіллю. Хіміотерапевтичні засоби, які можна застосовувати у комбінації, можуть включати або виключати інгібітори топоізомери I, протипухлинні антибіотики, антиметаболіти, ретиноїди, протівірусні засоби, абіратерону ацетат, алтретамін, ангідровінбластин, ауристин, бексаротен, бікалутамід, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифеніл)бензолсульфонамід, блеоміцин, N,N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-пролін-L-пролін-трет-бутиламід, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамід, 3',4'-дидегідро-4'-дезоксид-8'-норвін-калеукобластин, доцетаксел, доксетаксел, циклофосфамід, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофіцин, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, даунорубіцин, децитабін, доластатин, доксорубіцин (адріаміцин), етопозид, 5-фторурацил, фінастерид, флутамід, гідроксисечовину та гідроксисечовини з таксанами, іфосфамід, ліарозол, лонідамін, ломустин (CCNU), MDV3100, мехлоретамін (азотистий іприт), мелфалан, мівобуліну ізетіонат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, мітоміцин, метотрексат, таксани, нілутамід, онапристон, паклітаксел, преднімустин, прокарбазин, RPR109881, страмустину фосфат, тамоксифен, тазонермін, таксол, третиноїн, вінбластин, вінкрістин, віндезину сульфат та вінфлунін.

Додаткові приклади хіміотерапевтичних засобів включають трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), ерлотиніб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS № 51-21-8), гемцитабін (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-діаміндихлорплатина(II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS № 41575-94-4), паклітаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерсі), пеметрексед (ALIMTA®, Eli Lilly), темозоломід (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабіцикло[4.3.0]нона-2,7,9-триєн-9-карбоксамід, CAS № 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенілбут-1-еніл)фенокси]-N,N-диметилетанамін, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) і доксорубіцин (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD і рапаміцин.

Додаткові приклади хіміотерапевтичних засобів включають оксалиплатин (ELOKCATIN®, Sanofi), бортезоміб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer),

летрозол (FEMARA®, Novartis), іматинібу мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (інгібітор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (інгібітор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (інгібітор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (інгібітор PI3K, Novartis), XL-147 (інгібітор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолінова кислота), рапаміцин (сиролімус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиніб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), ланафарніб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафеніб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиніб (IRESSA®, AstraZeneca), іринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типіфарніб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (що не містить Cremophor), складі паклітакселу на основі альбумінових наночастинок (American Pharmaceutical Partners, Шаумбург, штат Іллінойс), вандетаніб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролімус (TORISEL®, Wyeth), пазопаніб (GlaxoSmithKline), канфосфамід (TELCYTA®, Telik), тіотепу і циклофосфамід (CYTOKCAN®, NEOSAR®); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азиридины, такі як бензодопа, карбоквон, метуредопа й уредопа; етиленіміни і метиламеламіни, у тому числі алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеламін; ацетогеніни (зокрема, булатацин і булатацинон); камптотецин (у тому числі синтетичний аналог топотекану); бріостатин; калістатин; CC-1065 (у тому числі його синтетичні аналоги адозелезин, карзелезин і бізелезин); криптофіцини (зокрема, криптофіцин 1 і криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (у тому числі синтетичні аналоги KW-2189 і CB1-TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктиїн; спонгістатин; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, оксиду мехлоретаміну гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт; нітрососечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімустрин; антибіотики, такі як ендіїнові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, каліхеаміцин гама-11, каліхеаміцин омега-11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також хромофор неокарзиностатин і споріднені хромофори антибіотиків на основі хромопротеїну з ендіїном), аклациномізини, актиноміцин, антраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, каміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-Л-норлейцин, морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин і дезоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолову кислоту, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калюстерон, дромостанолону пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестостерон; засоби, що пригнічують функції надниркових залоз, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; засіб для поповнення фолієвої кислоти, такий як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінову кислоту; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елформітин; еліптинію ацетат; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовину; лентинан; лонідаїнін; майтанзиноїди, такі як майтанзин і ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінову кислоту; 2-етилгідрозид; прокарбазин; комплекс полісахаридів PSK® (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; трихотецени (зокрема, токсин Т-2, веракурин А, роридин А і ангвідин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепу; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрестин; вінорелбін (NAVELBINE®); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (XELODA®, Roche); ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (DMFO); ретиноїди, такі як ретиноева кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з указанного вище.

Також у визначення "хіміотерапевтичний засіб" включені: (i) антигормональні засоби, які контролюють, або пригнічують, дію гормонів на пухлини, такі як антиестрогени і селективні модулятори рецептора естрогену (SERM), у тому числі, наприклад, тамоксифен (у тому числі

NOLVADEX®; тамоксифену цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і FARESTON® (тореміфіну цитрат); (ii) інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, який контролює вироблення естрогену в надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, MEGASE® (мегестролу ацетат), AROMASIN® (ексеместан; Pfizer), форместани, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (петрозол; Novartis) і ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; а також троксацитабін (аналог нуклеозиду цитозину 1,3-діоксолан); (iv) інгібітори протеїнкінази, такі як інгібітори MEK (WO 2007/044515); (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антисенсові олігонуклеотиди, зокрема ті, які інгібують експресію генів у сигнальних шляхах, залучених у проліферацію аномальних клітин, наприклад, PKC-альфа, Raf і H-Ras, такі як облімерсен (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, ANGIOZYME®) й інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як вакцини для генної терапії, наприклад ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® і VAXID®; rIL-2 PROLEUKIN®; інгібітори топоізомери 1, такі як LURTOTECAN®, tmRH ABARELIX®; (ix) антиангіогенні засоби, такі як бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з указанного вище.

Також включені у визначення "хіміотерапевтичний засіб" терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панітумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), тозитумумаб (Bexxar, Corixa), і кон'югат антитіла і лікарського засобу, гемтузумаб-озогамицин (MYLOTARG®, Wyeth).

Імунотерапія включає введення одного або більше додаткових імуностимулювальних засобів, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою формули (I), формули (II) або її фармацевтично прийнятною сіллю. Імуностимулювальні засоби, які можна застосовувати в комбінації в даному документі, включають ад'юванти вакцин, які можуть включати або виключати агоністи Toll-подібного рецептора, блокатори точок імунної відповіді Т-клітин, антитіло до CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM3, OX40, LAG3, B7-H3, GITR, 4-1BB, ICOS, CD40 і KIR. Приклади антагоністів CTLA-4 і PD-1 можуть включати або виключати іпілімумаб, тремелімумаб, ніволумаб, пембролізумаб, CT-011, AMP-224 і MDX-1106.

Введення

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), у тому числі ілюстративні сполуки 1-60, вводять за допомогою будь-якого з шляхів, придатних для стану, що підлягає лікуванню. Відповідні шляхи можуть включати або виключати пероральний, парентеральний (у тому числі підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний), внутрішньочеревний (IP), трансдермальний, ректальний, назальний, місцевий (у тому числі букальний та під'язичний), вагінальний, внутрішньолегеновий та інтраназальний. У деяких варіантах здійснення для локального лікування сполуки вводять шляхом внутрішньопухлинного введення, у тому числі перфузії, або іншим способом приводять пухлину в контакт із інгібітором. Зрозуміло, що переважний шлях може змінюватися, наприклад, залежно від стану реципієнта. У деяких варіантах здійснення, де сполуку вводять перорально, вона складена у вигляді пігулки, капсули, таблетки тощо з фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною. У деяких варіантах здійснення, де сполуку вводять парентерально, вона складена з фармацевтично прийнятним носієм для парентерального введення, і в стандартній ін'єкційній лікарській формі, описаній у даному документі.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), наприклад ілюстративні сполуки 1-60, і аналоги будь-якої з вищевказаних сполук або проліки на основі будь-якої з вищевказаних сполук вводять із забезпечення системної дії, наприклад, за допомогою внутрішньовенного, внутрішньоартеріального або внутрішньочеревого введення, із забезпеченнями кінцевої концентрації у кровотоці від приблизно 0,001 до приблизно 150 мікромоль, або більше, але не більше ніж 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 або 1000 мікромоль. Кінцева концентрація в кровотоці може становити 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 100, 110, 120, 130, 140 або 150 мікромоль або будь-яку концентрацію, що знаходиться між будь-якими двома згаданими числами, або більше, як описано вище, і будь-яку концентрацію в межах вказаних діапазонів. Фахівці в даній галузі встановляють необхідні дозування для одного або більше активних засобів, беручи до уваги природу цього засобу та принципи, розглянуті у цьому документі вище.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II) або проліки на їх основі можна застосовувати окремо або у комбінації з одним або більше додатковими засобами або придатною композицією у лікуванні конкретного порушення. Спільне введення може забезпечувати покращення щодо полегшення або зменшення інтенсивності одного або більше симптомів, зниження тривалості або ступеня захворювання, відстрочення або уповільнення прогресування захворювання, зменшення інтенсивності, тимчасового полегшення або стабілізації стану захворювання, часткової або повної ремісії, підвищення тривалості життя і/або інших сприятливих терапевтичних результатів. Такі засоби лікування можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку із проміжком у часі між введеннями. Фахівець у даній галузі легко встановить, яким способом вводити засоби чи засоби терапії, одночасно або послідовно, і можливі проміжки у часі між введеннями. Засоби терапії можна вводити за допомогою тих самих або відмінних шляхів.

У деяких варіантах здійснення лікування відповідно до даного винаходу може передбачати введення одного або більше інших засобів суб'єкту. Наприклад, можна вводити один або більше засобів, застосованих для покращення загального стану здоров'я суб'єкта або зниження одного або більше побічних ефектів терапії. Фахівці в даній галузі легко встановляють різні засоби, введення яких забезпечить сприятливий вплив, беручи до уваги, наприклад, захворювання, яке підлягає лікуванню. У деяких варіантах здійснення, де сполуку формули (I) або формули (II) спочатку вводять спільно з хіміотерапевтичним засобом, введення сполуки формули (I) або формули (II) або проліків на її основі можна припиняти або поступово знижувати їх дозу, при цьому введення хіміотерапевтичного засобу продовжується.

Введення сполуки формули (I) або формули (II) або проліків на її основі, наприклад ілюстративних сполук 1-60, і необов'язково одного або більше інших активних засобів (які можуть включати або виключати хіміотерапевтичний засіб) можна здійснювати у будь-який час під час прогресування захворювання або порушення або до або після розвитку порушення або одного або більше симптомів захворювання або порушення. В одному варіанті здійснення сполуку формули (I) або формули (II), наприклад, ілюстративні сполуки 1-60, вводять на щоденній основі протягом тривалого періоду часу для забезпечення сприяння в здійснюваному контролі симптомів. В іншому варіанті здійснення сполуку формули (I) або формули (II), наприклад, ілюстративні сполуки 1-60, вводять на щоденній основі протягом тривалого періоду часу або для запобігання, або для відстрочення розвитку захворювання або порушення.

Дози, фармацевтичні складки і набори

Термін "комбінований препарат", застосовуваний у даному документі, включає "набір із складових" або "виріб" у тому сенсі, що партнери комбінації, визначені вище, можуть бути дозовано введені незалежно або шляхом застосування різних фіксованих комбінацій з певними кількостями партнерів комбінації (a) і (b), наприклад, одночасно, окремо або послідовно, або у фармацевтичній формі, або у формі покриття/основи, або в обох. Складові набору можна, наприклад, вводити одночасно або з рознесенням за часом, тобто в різні моменти часу і з рівними або різними часовими інтервалами для будь-якої складової набору зі складових.

В одному варіанті здійснення вводять комбінований препарат, при цьому (i) сполука формули (I) або формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятна сіль і (2) хіміотерапевтичний засіб, описаний у даному документі, вводять суб'єкту, де перша композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятної солі, і друга композиція містить терапевтично ефективну кількість хіміотерапевтичного засобу, описаного в даному документі.

Фармацевтичні композиції передбачені для окремого, комбінованого, одночасного, роздільного, послідовного або уповільненого введення. В одному варіанті здійснення композицію, що містить одну або більше сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей, вводять в одній або більше необхідних дозах в один або більше моментів часу. В іншому варіанті здійснення композицію, що містить одну або більше сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей, вводять приблизно в той самий час, що і хіміотерапевтичний засіб. Коли дві композиції вводять у різні моменти часу, їх можна вводити в межах інтервалу, що становить, наприклад, 30 хвилин, 1 годину, 1 день, 1 тиждень або 1 місяць або будь-якого

часового інтервалу, що знаходиться між будь-якими двома указаними періодами часу. Дози можна вводити один раз на день (QD), двічі на день (BID), три рази на день (TID), чотири рази на день (QID) або дозами з розрахунком на тиждень, наприклад чотири рази на тиждень (QIV), три рази на тиждень (TIW), двічі на тиждень (BIW), один раз на тиждень (QWK). Їх також можна вводити за необхідності (PRN) і кожен день перед сном (hora somni).

Всі описи щодо дозування, якщо явно не вказане інше, застосовуються до сполук за даним винаходом, у тому числі сполук формули (I) або формули (II).

Сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можна дозувати, вводити або складати, як описано в даному документі.

Зрозуміло, що доза, що вводиться, сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі або їхніх фармацевтично прийнятних солей, період введення і загальний режим введення може відрізнятися між суб'єктами залежно від таких змінних, як цільове місце, в яке вона повинна бути доставлена, тяжкість будь-яких симптомів у суб'єкта, що підлягають лікуванню, тип порушення, що підлягає лікуванню, розмір стандартної дозованої форми, обраний механізм введення та вік, стать та/або загальний стан здоров'я суб'єкта та інші фактори, відомі фахівцям середньої кваліфікації в даній галузі.

Дані, одержані з аналізу з використанням культур клітин і досліджень на тваринах, можна використовувати під час складання діапазону доз для застосування щодо людей. Доза може змінюватися в межах даного діапазону залежно від використовуваної лікарської форми і застосовуваного шляху введення. Для будь-якого засобу, що застосовується у спосіб за даним винаходом, терапевтично ефективна доза може бути розрахована спочатку на основі аналізів з використанням культур клітин. Доза може бути одержана з використанням культур клітин або тваринних моделей з досягненням діапазону концентрації у клітинах, який включає IC₅₀ (тобто концентрація досліджуваної сполуки, за допомогою якої досягається напівмаксимальне пригнічення симптомів), визначену в культурі клітин. Така інформація може використовуватися для більш точного визначення значень застосовної дози для людей. Точний склад, шлях введення та дозу може вибирати лікар з урахуванням стану пацієнта. (Див., наприклад., Fingl et al., 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, p.1). Дозу можна визначати на основі концентрації введеної кількості, передбачуваної ваги піддослідної тваринної моделі (200-300 г на щура для дорослих щурів породи Wistar) з визначенням дози в одиницях, що являють собою мг/кг, на основі введеної концентрації (мікромолі) або введеної кількості (мг).

У даному документі заявляються описані в даному документі приклади ефективної дози, яку можна застосовувати для лікування раку або одного або більше інфекційних захворювань або будь-якого іншого захворювання або порушення у суб'єкта, який потребує цього. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей, яка є ефективною для лікування раку, являє собою концентрацію, що становить від приблизно 0,001 до приблизно 1,0 мікрограма/мл, або від приблизно 0,001 до приблизно 0,01 мг/мл, або від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, або більше, або будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими числами. Доза може становити 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 мг/мл, або входити в будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або являти собою будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими числами. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей передбачає концентрацію, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 50 мг/мл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі присутні в концентрації, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,3 до приблизно 30 мг/мл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі присутні в концентрації, що знаходиться в діапазоні від

приблизно 0,1 або 1,0 до приблизно 10 мг/мл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі присутні в концентрації, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 або 1,0 до приблизно 0,3 або 3,0 мг/мл. У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі присутні в концентрації приблизно 3,0 мг/мл. У будь-якому з варіантів здійснення, описаних у цьому документі, носій (середовище-носіє) може являти собою фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі можна вводити у терапевтично ефективній дозі, що становить від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,001 до приблизно 0,01 мг/кг, від приблизно 0,01 до приблизно 0,1 мг/кг, від 0,1 до приблизно 1 мг/кг, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/кг або від приблизно 10 до приблизно 100 мг/кг або будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами. У деяких аспектах доза може становити 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 мг/мл, або входити в будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або являти собою будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими числами. У деяких варіантах здійснення ефективна доза знаходиться в діапазоні від 0,093 мг/кг до 0,375 мг/кг.

Хоч і кожному з терапевтично ефективних концентрацій, кількостей або доз, призначених для застосування у контексті даного винаходу, як пояснено вище, можна застосовувати щодо сполук формули (I) або формули (II), в деяких аспектах даного винаходу для кожної з терапевтично ефективних концентрацій, кількостей або доз, описаних вище, доза проліків на основі сполуки формули (I) або формули (II) може становити від 1/10 до 1/100 або від 1/100 до 1/1000 від будь-якої зі згаданих концентрацій, кількостей або доз. Крім того, у деяких аспектах терапевтично ефективні концентрації, кількості або дози для проліків можуть становити від 1/10 до 1/100 або від 1/100 до 1/1000 від згаданих концентрацій, кількостей або доз або будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами.

Слід розуміти, що введення може включати одну добову дозу, введення певної кількості окремих розділених доз або безперервне введення, якщо це може бути доречним. Як приклад одноразові дози можна вводити один раз або більше ніж один раз на день, наприклад 1, 2, 3, 4, 5 або 6 разів на день, з досягненням необхідної загальної добової дози. Як приклад однократну дозу сполуки формули (I) або формули (II), або проліків на її основі або її фармацевтично прийнятних солей можна вводити у вигляді однієї добової дози, або деякої кількості окремих доз, або безперервно з досягненням добової дози, що становить приблизно від 0,1 до 10 мг, від 10 до 100 мг, від 100 до 1000 мг, від 1000 до 2000 мг або від 2000 мг до 5000 мг, від 0,1 до приблизно 2000 мг, від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 до приблизно 500 мг, від приблизно 1 до приблизно 200 мг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, від приблизно 1 до приблизно 50 мг або від приблизно 1 до приблизно 25 мг, або будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами, або будь-яку дозу, що знаходиться між будь-якими двома згаданими дозами.

В одному варіанті здійснення доза сполуки формули (I) або формули (II), або проліків на її основі, або її фармацевтично прийнятних солей становить від приблизно 0,001 мікромоля до 0,1 мікромоля, від 0,1 мікромоля і не більше ніж приблизно 200 мікромолів у місці дії або більше в кровотоці з досягненням указаних концентрацій у місці дії. Доза може являти собою (без обмеження) кінцеву концентрацію у кровотоці, яка становить приблизно 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,

30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 або 500 мікромоль, або входить у будь-який діапазон, що знаходиться між будь-якими двома згаданими концентраціями, або являє собою будь-яку концентрацію, що знаходиться між будь-якими двома згаданими числами.

Сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі можуть бути присутніми у фармацевтичному складі у практично ізольованій формі. Буде зрозуміло, що продукт може бути змішаний з носіями або розріджувачами, які не перешкоджають необхідній меті продукту, і він все ще буде вважатися практично ізольованим. Продукт за даним винаходом також може знаходитися в практично очищеній формі, у випадку чого він загалом буде містити приблизно 80 %, 85 % або 90 %, наприклад щонайменше приблизно 88 %, щонайменше приблизно 90, 95 або 98 % або щонайменше приблизно 99 % сполуки формули (I) або формули (II), або проліків на її основі, або її фармацевтично прийнятної солі, або сухої маси препарату.

Фармацевтично прийнятні розріджувачі, носії та/або допоміжні речовини включають такі, які є придатними для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного застосування щодо людини. Придатні носії і/або допоміжні речовини легко визначить фахівець середньої кваліфікації в даній галузі, враховуючи природу сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей. Однак, як приклад розріджувачі, носії та/або допоміжні речовини включають розчини, розчинники, дисперсійні середовища, уповільнювальні засоби, полімерні та ліпідні засоби, емульсії тощо. Як додатковий приклад придатні рідкі носії, особливо для ін'єкційних розчинів включають воду, водний сольовий розчин, водний розчин декстрази тощо, при цьому ізотонічні розчини є переважними для внутрішньовенного, інтраспінального та інтрацистерального введення, і середовища-носії, такі як ліпосоми, також є особливо придатними для введення засобів.

Крім того, за необхідності речовини, такі як змочувальні або емульгувальні засоби, стабілізувальні або рН-буферні засоби або консерванти, також можуть бути присутніми у фармацевтичних композиціях за даним винаходом. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть містити придатні фармацевтично прийнятні буфери, такі як ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери, боратні буфери та їх суміші. У деяких варіантах здійснення застосовні у даному винаході буфери включають борну кислоту, борат натрію, фосфати натрію, у тому числі одно-, дво- та триосновні фосфати, такі як моногідрат одноосновного фосфату натрію та гептагідрат двоосновного фосфату натрію, та їх суміші. У деяких варіантах здійснення консервант може являти собою стабілізований діоксид хлору, катіонні полімери або сполуки четвертинного амонію. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції також можуть містити змочувальні засоби, поживні речовини, загусники, антиоксиданти тощо, наприклад етилендіамінтетраацетат динатрію, гексаметафосфат лужного металу, лимонну кислоту, цитрат натрію, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, N-ацетилцистеїн, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, полівініловий спирт, поллоксамери, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилметилцелюлозу та їх суміші, та їх суміші. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні складі за даним винаходом не включають консервант.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції на основі сполук формули (I) або формули (II) або проліки на їх основі, у тому числі ілюстративні сполуки 1-60, знаходяться у формі стерильного ін'єкційного препарату, такого як стерильна водна, або масляна ін'єкційна суспензія. У деяких варіантах здійснення суспензія складена відповідно до способів із застосуванням таких придатних диспергувальних або змочувальних засобів та суспендувальних засобів, які були вказані вище. Ін'єкційний стерильний препарат також може являти собою стерильні ін'єкційні розчин або суспензію в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, як наприклад розчин у 1,3-бутандіолі, одержаний у вигляді ліофілізованого порошку. У деяких варіантах здійснення прийнятні середовища-носії та розчинники, які використовуються, можуть включати або виключати воду, розчин Рінгера (у тому числі розчин Рінгера з лактатом), розчин Хартмана, розчин Тіроде та ізотонічний розчин хлориду натрію. У деяких варіантах здійснення стерильні нелеткі олії використовують як розчинник або суспендувальне середовище. Для цієї мети використовують будь-яку легку нелетку олію, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. У деяких варіантах здійснення для одержання ін'єкційних лікарських форм застосовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композиції за даним винаходом можуть містити сполуки формули (I) або формули (II), або

проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі на будь-якому придатному рівні, враховуючи лікарську форму та механізм введення. Однак, як приклад застосовувані у даному винаході композиції можуть містити від приблизно 0,1 % до приблизно 99 % за вагою, переважно від приблизно 1 % до приблизно 60 % за вагою, сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей залежно від способу введення.

Додатково до стандартних розріджувачів, носіїв і/або допоміжних речовин композиція відповідно до даного винаходу може бути складена з однією або більше додатковими складовими або таким чином, щоб забезпечувати, наприклад, підвищення активності або біологічної доступності для сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей, сприяння у збереженні цілісності або підвищення їхнього періоду напіввиведення або їхнього терміну придатності, сприяти забезпеченню повільного вивільнення після введення суб'єкту або забезпечувати інші необхідні переваги. Наприклад, середовища-носії для сповільненого вивільнення включають макромери, полі(етиленгліколь), гіалуронову кислоту, полі(вінілпіролідон) або гідрогель. Як додатковий приклад композиції також можуть включати консервувальні засоби, солюбілізуювальні засоби, стабілізуювальні засоби, змочувальні засоби, емульгувальні засоби, підсолоджувачі, барвники, смакоароматичні добавки, засоби для нанесення покриття, буфери тощо. Фахівці в галузі, якої стосується даний винахід, легко ідентифікують додаткові добавки, які можуть бути необхідні для конкретної мети.

Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можна складати відповідно до стандартних методик, які можна знайти в таких стандартних джерелах, як наприклад Gennaro AR: Remington: Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

Лікування інфекційних захворювань

У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачений ад'ювант вакцини, що містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена вакцинна композиція, яка містить (i) сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і (ii) один або більше антигенів, одну або більше композицій на основі антигенів або їх комбінацію.

Антигени та ад'юванти, які можна застосовувати в комбінації зі сполукою формули (I), формули (II) або проліками на її основі, або її фармацевтично прийнятною сіллю, розкритими в даному документі, включають костимулювальну молекулу B7, C-34, інтерлейкін-2, інтерферон- α , інтерферон- γ , GM-CSF, антагоністи CTLA-4, агоніст OX-40, агоніст CD40, сарграмостим, левамизол, вірус віспи, бацилу Кальмета-Герена (BCG), ліпосоми, галуни, знешкоджені ендотоксини, мінеральні масла, поверхнево-активні речовини, які можуть включати або виключати ліполецитин, полііоли-пліуроніки, поліаніони, пептиди та масляні або вуглеводневі емульсії. Ад'юванти, які можуть включати або виключати гідроксид алюмінію або фосфат алюмінію, можна додавати для підвищення здатності вакцини викликати, посилювати або подовжувати імунну відповідь. Додаткові матеріали, які можуть включати або виключати цитокіни, хемокіни та послідовності нуклеїнових кислот бактерій, такі як CpG, агоніст toll-подібного рецептора 9 (TLR), а також додаткові агоністи TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR9, включаючи ліпопротеїн, LPS, монофосфорилліпід A, ліпотейхоєву кислоту, імквімод, резиквімод, та додатково агоністи гена I, що індукується ретиноєвою кислотою (RIG-I), які можуть включати або виключати полі I:C, застосовувані окремо або в комбінації з описаною композицією, також є потенційними ад'ювантами.

У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачений спосіб лікування інфекційного захворювання. Як описано в даному документі, дані *in vitro* у розділі "Приклади" демонструють, що опосередкована STING передача сигналу активується шляхом застосування сполук формули (I) або формули (II), про що свідчить секреція цитокінів (зокрема, IFN β) у відповідь на агоністи STING. Відомо, що активація STING приводить до індукції декількох противірусних генів, які включають IFN- β , що вказує на застосовність агоніста STING як противірусного засобу проти багатьох типів вірусних інфекцій. Як описано раніше, активація STING за допомогою агоністів STING може використовуватись для лікування інфекційного захворювання ((Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J Leukocyte Bio. 2011, 89(3):351-357). Автори даного винаходу установили, що сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі, або їхні фармацевтично прийнятні солі можна використовувати для лікування вірусної інфекції або бактеріальної інфекції. Приклади вірусної інфекції, лікування якої можна здійснювати за

допомогою сполук за даним винаходом можуть включати або виключати вірус імунodefіциту людини (HIV), вірус папіломи людини (HPV), вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту В (HBV), вірус грипу (Orthomyxoviridae - який може включати або виключати Alphainfluenzavirus (грип типу А - всі підтипи або серотипи) і грип типу В), коронавірус (який може включати або виключати SARS-CoV-1 і SARS-CoV-2), альфавірус, ротавірус, вірус Сендай, вірус віспи, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус Ласса (Arenaviridae), вірус сказу (Rhabdoviridae), вірус лихоманки Західного Нілу, вірус Денге, вірус японського енцефаліту та інші флавівіруси, РНК-вмісний вірус, ДНК-вмісний вірус, вірус, що належить до родини Alphaflexiviridae, Astroviridae, Alphetetraviridae, Alvernaviridae, Asfarviridae, Ampullaviridae, Adenoviridae, Ascoviridae, Betaflexiviridae, Bromoviridae, Barnaviridae, Bicaudaviridae, Baculoviridae, Closteroviridae, Caliciviridae, Carmotetraviridae, Clavaviridae, Corticoviridae, Dicistroviridae, Endornaviridae, Filoviridae, Globuloviridae, Guttaviridae, Geminiviridae, Hytrosaviridae, Leviviridae, Luteoviridae, Lipothrixviridae, Mesoniviridae, Marnaviridae, Metaviridae, Malacoherpesviridae, Nodaviridae, Nyamiviridae, Nimaviridae, Nanoviridae, Piconaviridae, Partitiviridae, Picobirnaviridae, Paramyxoviridae, Poxviridae, Pandoraviridae, Polymaviridae, Phycodnaviridae, Papillomaviridae, Polydnaviruses, Polymaviridae, Permutotetraviridae, Potyviridae, Retroviridae, Siphoviridae, Sphaerolipoviridae, Virgaviridae, Togaviridae, Turriviridae, Tectiviridae.

Приклади бактеріальної інфекції, лікування якої можна здійснювати за допомогою сполук формули (I) або формули (II), або проліків на їх основі, або їхніх фармацевтично прийнятних солей можуть включати або виключати інфекції, спричинювані бактеріями, що належать до родів *Brucella*, *Clostridium*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Enterococcus*, *Fransicella*, *Listeria*, *Legionella*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачена композиція, яка містить сполуку формули (I), формули (II), або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше додаткових засобів терапії.

Виготовлення і стабільність

У деяких варіантах здійснення складу за даним винаходом є практично чистими. Під практично чистим мається на увазі, що складу містять менше ніж приблизно 10 %, 5 % або 1 %, і переважно менше ніж приблизно 0,1 % будь-якої домішки. У деяких варіантах здійснення загальна кількість домішок, у тому числі метаболіти сполук формули (I) або формули (II), становитиме не більше ніж 15 %. У деяких варіантах здійснення загальна кількість домішок, у тому числі метаболіти сполук формули (I) або формули (II), становитиме не більше ніж 12 %. У деяких варіантах здійснення загальна кількість домішок, у тому числі метаболіти сполук формули (I) або формули (II), становитиме не більше ніж 11 %. В інших варіантах здійснення загальна кількість домішок, у тому числі метаболіти сполук формули (I) або формули (II), становитиме не більше ніж 10 %.

У деяких варіантах здійснення чистоту складів за даним винаходом можна вимірювати із застосуванням способу, вибраного з аніонообмінної HPLC (AEX-HPLC) або мас-спектрометрії. Мас-спектрометрія може передбачати LC/MS або LC/MS/MS. У деяких варіантах здійснення спосіб, застосовуваний для вимірювання кількості домішки, може включати як AEX-HPLC, так і LC/MS.

Стерильні композиції, що містять сполуки формули (I) або формули (II), або проліки на їх основі за даним винаходом, одержують із застосуванням асептичної обробки шляхом розчинення сполуки в середовищі-носії для складання. В одному варіанті здійснення склад також можна стерилізувати шляхом фільтрування. Допоміжні речовини, що застосовуються у виготовленні складів за даним винаходом, є широко застосовуваними у фармацевтичних продуктах і випускаються згідно з фармакопейними стандартами.

Загальні способи одержання

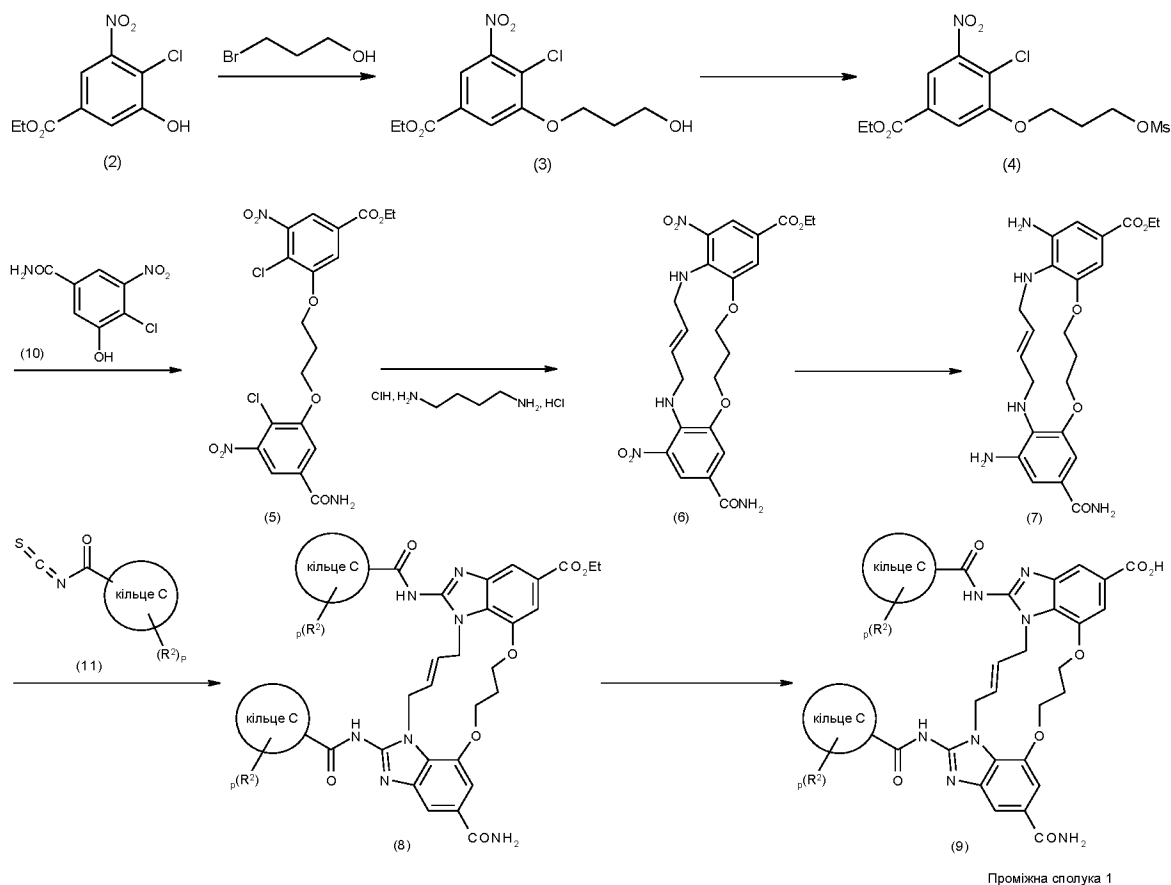
Сполуки формул (I) і (II), описані в даному документі, можна одержувати за допомогою методик, відомих із рівня техніки. Крім того, сполуки формул (I) і (II), описані в даному документі, можна одержувати за допомогою наступної послідовності реакції, зображеної на схемах нижче. Крім того, варто розуміти, що на наступних схемах синтезу, де згадуються конкретні основи, кислоти, реагенти, розчинники, засоби для реакції сполучення тощо, також можна застосовувати інші основи, кислоти, реагенти, розчинники, засоби для реакції сполучення тощо, відомі в даній галузі техніки, та, відповідно, вони включені в обсяг даного винаходу. В обсяг даного винаходу також входять варіації в умовах реакцій, наприклад температури та/або тривалості реакції, які можна застосовувати так, як відомо з рівня техніки. Обсягом даного винаходу, якщо не визначено інше, також охоплюються всі ізомери сполук формул (I) і (II), описаних на таких схемах.

За допомогою способів, описаних у даному документі, можна здійснювати синтез сполук за

даним винаходом. Однак дані способи не єдині, за допомогою яких можна синтезувати сполуки за даним винаходом. Крім того, послідовності різноманітних стадій синтезу, описаних у даному документі, можна чергувати для одержання необхідних сполук.

Схема 1

5



10

На схемі 1 продемонстрований спосіб одержання сполуки (9) як проміжної сполуки 1 [де кільце В являє собою феніл, кільце С, р і R² визначені раніше для формули I, т дорівнює 1, G₁ являє собою -CH₂-, і G₂ являє собою -CH=CH-] зі сполуки формули (2).

15 Сполуку формули (2) вводять в реакцію з 3-бромпропан-1-олом у присутності основи, такої як карбонат цезію, карбонат калію, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, ацетон, з одержанням сполуки формули (3).

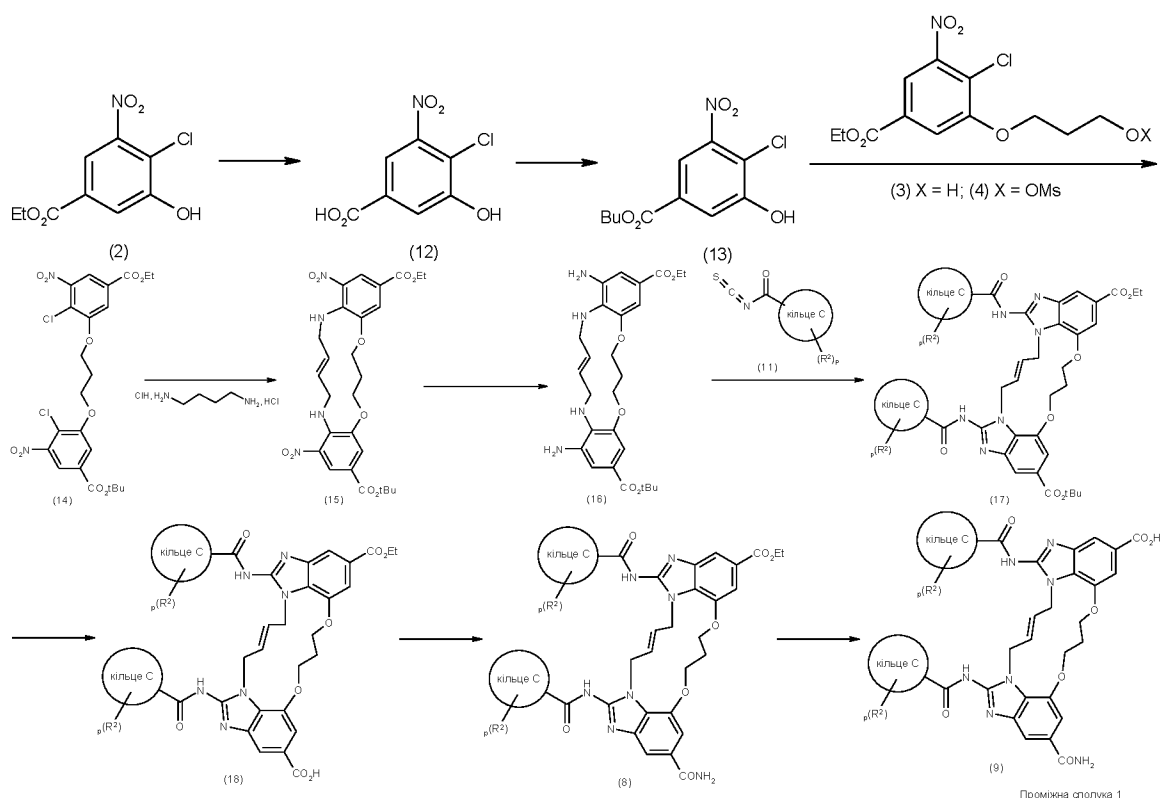
20 Сполуку формули (3), одержану на попередній стадії, вводять в реакцію з метансульфонілхлоридом у присутності основи, такої як TEA, DIPEA, у розчинниках, таких як DCM, THF, з одержанням сполук формули (4).

Сполуку формули (4) вводять в реакцію зі сполукою формули (10) у присутності основи, такої як карбонат цезію, карбонат калію, у розчинниках, таких як DMF, ацетонітрил, з одержанням сполуки формули (5). Забезпечення циклізації сполуки формули (5) з дигідрохлоридом (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну шляхом застосування основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як етанол, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (6).

30 Сполуку формули (6) вводять в реакцію з цинком і оцтовою кислотою з одержанням сполуки формули (7). Реакція сполучення сполуки формули (7) зі сполуками формули (11) може бути здійснена шляхом застосування EDC і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (8).

Сполуки формули (8), одержані на попередній стадії, можна обробляти основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, з метою гідролізу з одержанням сполуки формули (9) як проміжної сполуки 1.

Схема 2



5

На схемі 2 продемонстрований альтернативний спосіб одержання сполуки (9) як проміжної сполуки 1 [де кільце В являє собою феніл, кільце С, р і R² визначені раніше для формули I, т дорівнює 1, G₁ являє собою -CH₂-, і G₂ являє собою -CH=CH-] зі сполуки формули (2).

10 Забезпечують гідроліз сполуки формули (2) у присутності основи, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, у суміші, що складається з метанолу, THF і води в різних комбінаціях, з одержанням сполуки формули (12).

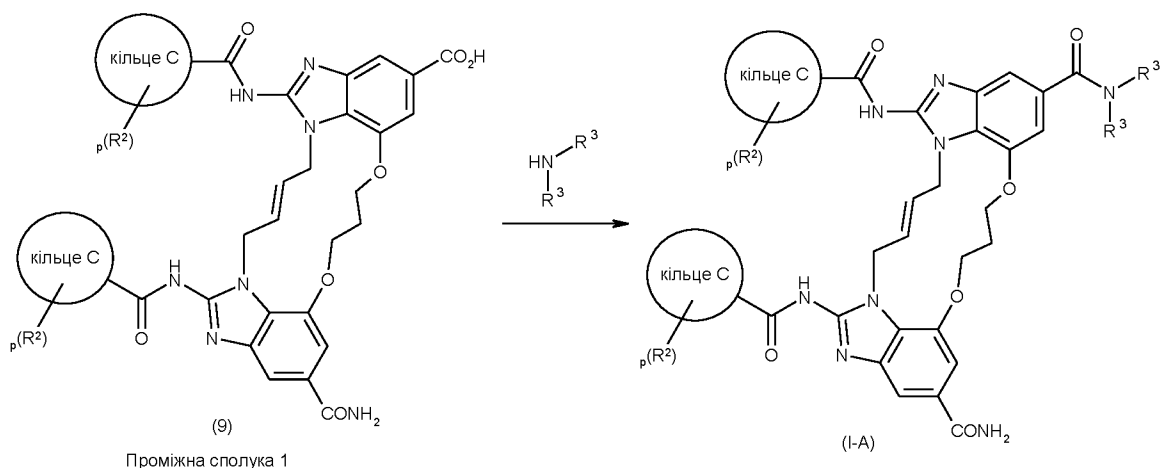
15 Сполуку формули (12) вводять в реакцію з трет-бутанолом у присутності безводного сульфату магнію і сірчаної кислоти, або пентаоксиду фосфору і сірчаної кислоти, або трет-бутилацетоацетату і кат. кількості сірчаної кислоти у розчинниках, таких як DCM або хлороформ, з одержанням сполуки формули (13) у вигляді трет-бутилового естеру. Сполуку формули (14) одержували шляхом здійснення реакції зі сполуками формули (3) в умовах реакції Міцунобу із застосуванням трифенілфосфіну й азодикарбоксилату, такого як діетилазодикарбоксилат (DEAD) або діізопропілазодикарбоксилат (DIAD), у THF або як
 20 альтернатива шляхом здійснення опосередкованого основою алкілювання фенолу (13) за допомогою мезилату формули (4) у присутності карбонату цезію або карбонату калію у розчинниках, таких як DMF або ацетонітрил.

Макроциклізація сполуки формули (14) з дигідрохлоридом (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну шляхом застосування основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як етанол, тетрагідрофуран, забезпечувала одержання сполук формули (15). Забезпечували відновлення
 25 сполуки формули (15) до амінової сполуки (16) у присутності дитіоніту натрію і гідроксиду амонію у суміші розчинників, яка складається з THF, етанолу і води. Сполучення сполуки формули (16) зі сполукою формули (11) може бути здійснене шляхом застосування EDC і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід або тетрагідрофуран, може забезпечувати одержання сполук формули (17). Можна видаляти захисну групу з трет-бутилового естеру у сполуці (17) в кислотних умовах, у присутності трифтороцтової кислоти або хлористоводневої кислоти, з одержанням сполуки (18).

30 Сполуку формули (8) можна одержувати зі сполуки (18) шляхом перетворення кислотної функціональної групи на амід із застосуванням умов, таких як хлорид амонію, і основи, такої як триетиламін або DIPEA, у присутності засобу для реакції сполучення, такого як EDCI, TBTU, HATU, або шляхом утворення комплексу кислоти з CDI і здійснення реакції з аміаком. Сполуку формули (8) можна перетворювати на сполуку формули (9) або проміжну сполуку 1 із застосуванням умов, указаних на схемі 1.

35

Схема 3

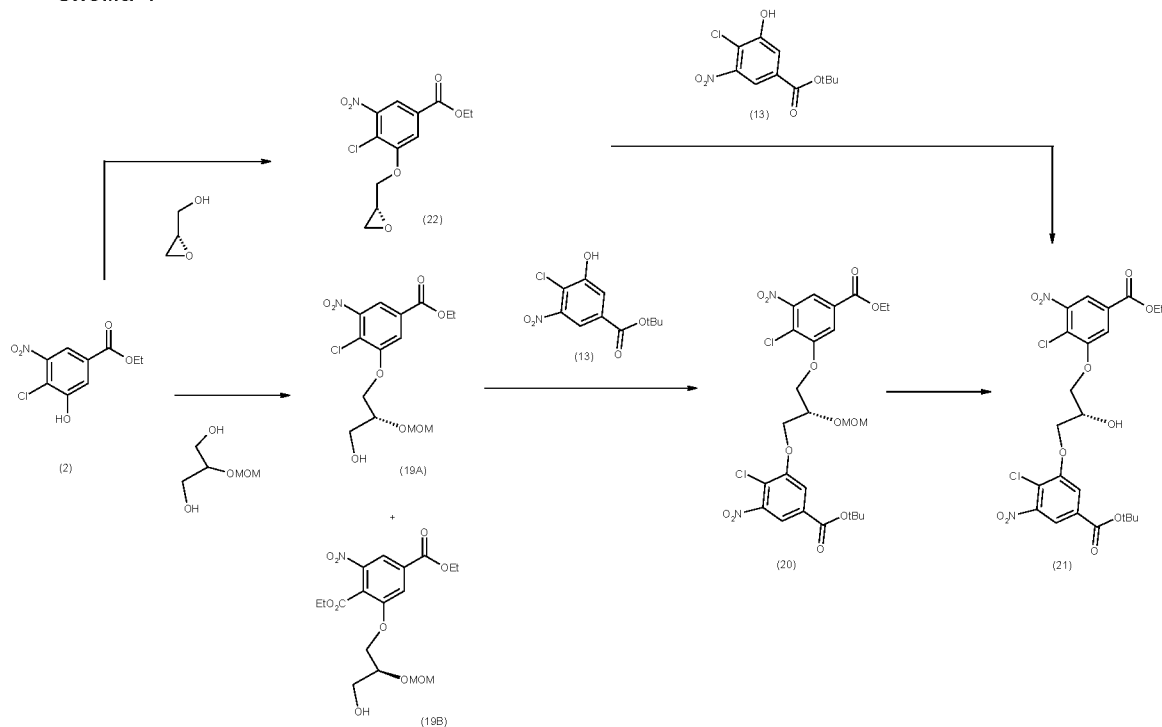


5 На схемі 3 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-A) [де кільце В являє собою феніл, кільце С, р і R² визначені раніше для формули I, m дорівнює 1, G₁ являє собою -CH₂-, G₂ являє собою -CH=CH-, і R¹ являє собою -CON(R³)₂] зі сполук, що являють собою проміжну сполуку 1 формули (9).

10 Реакція сполучення сполуки формули (9) з первинними або вторинними амінами може бути здійснена шляхом застосування засобів для реакції сполучення, такого як TBTU, EDC, і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, диметилсульфоксид тощо, з одержанням сполуки формули (I-A).

15 Можна додатково здійснювати гідроліз сполуки формули (I-A), коли вона містить заміщення, такі як -COOMe, -COOEt або -COOtBu в положенні R³, з одержанням відповідних кислот за допомогою способів, відомих з рівня техніки, шляхом обробки основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, або як альтернатива можна обробляти кислотою, такою як трифтороцтова кислота або хлористоводнева кислота, з метою гідролізу.

Схема 4



20 На схемі 4 продемонстровані способи одержання сполуки (21) зі сполуки (2).

Сполуку (2) вводять в реакцію з 2-(метоксиметокси)пропан-1,3-діолом в умовах реакції Міцунобу у присутності реагентів, таких як DIAD або DEAD і TPP, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, з одержанням суміші енантіомерів як сполук формули

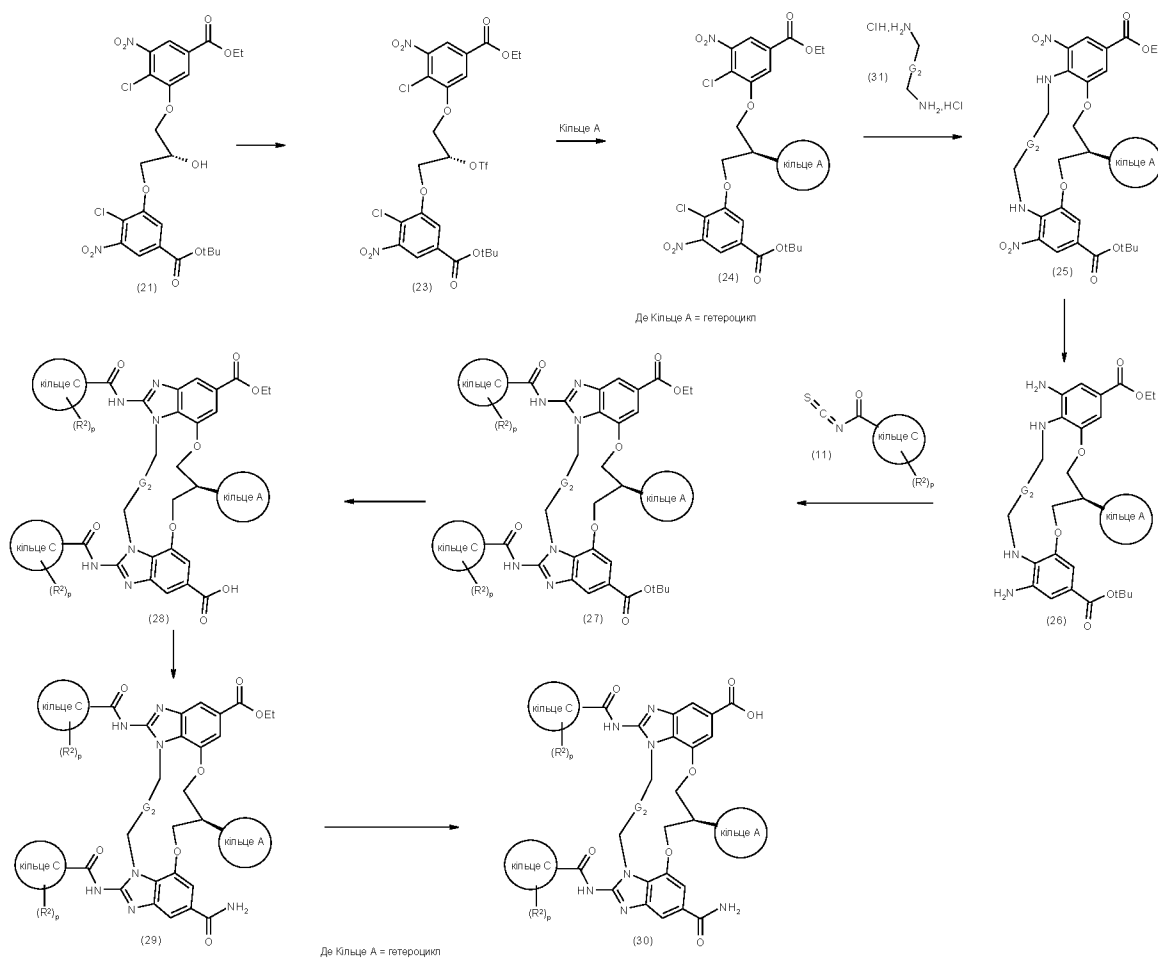
(19A і 19B). Сполуки 19A і 19B розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC з одержанням чистих енантіомерів.

Сполуку (19A) вводять в реакцію зі сполукою (13) в умовах реакції Міцунобу у присутності реагентів, таких як DIAD або DEAD і TPP, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, з одержанням сполуки (20).

Сполуку (20) вводять в реакцію з тетрабромідом вуглецю і TPP у DCM з одержанням сполуки (21) шляхом видалення захисної метоксиметильної (MOM) групи. Подібні реакції здійснювали для одержання енантіомеру сполуки (21) зі сполуки (19B).

Як альтернатива сполуку (2) вводять в реакцію з (S)-оксиран-2-ілметанолом в умовах реакції Міцунобу у присутності реагентів, таких як DIAD або DEAD і TPP, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, з одержанням сполуки (22). Сполуку (22), одержану на попередній стадії, вводять в реакцію зі сполукою (13) у присутності основи, такої як 2,6-лутидин, DIPEA, у розчинниках, таких як етанол, метанол, з одержанням сполуки (21).

Схема 5



На схемі 5 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (30) [де кільце B являє собою феніл, кільце A являє собою гетероцикл, кільце C, m, G₂, p і R² визначені раніше для формули 1] зі сполуки (21).

Сполуку (21) після обробки трифторметансульфоновим ангідридом у присутності основи, такої як 2,6-лутидин, забезпечувала одержання сполуки формули (23).

Сполуку формули (23) можна вводити в реакцію з кільцем A у присутності основи, такої як триетиламін, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран або хлорований розчинник, з одержанням сполук формули (24).

Сполуки формули (24), одержані на попередній стадії, можна вводити в реакцію зі сполуками формули (31) у присутності основи, такої як DIPEA, у розчинниках, таких як етанол, метанол, з одержанням сполук формули (25).

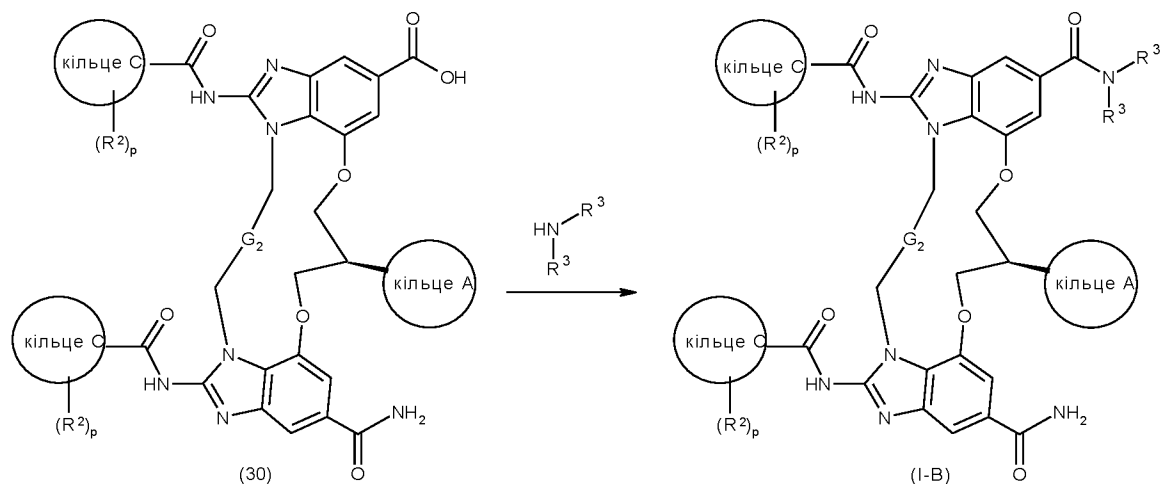
Сполуки формули (25) можна вводити в реакцію з дитіонітом натрію у розчинниках, таких як метанол, з одержанням сполук формули (26). Реакція сполучення сполук формули (26) зі

сполуками формули (11) може бути здійснена шляхом застосування EDC і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформаїд, тетрагідрофуран, з одержанням сполук формули (27).

Сполуки формули (27), одержані на попередній стадії, можна обробляти кислотою, такою як TFA або HCl, з метою гідролізу з одержанням сполук формули (28).

Сполуки формули (28) можна вводити в реакцію з TBUTU і хлоридом амонію у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметилформаїд, з одержанням сполук формули (29), які після додаткового гідролізу забезпечують одержання сполук формули (30). Подібні реакції можна здійснювати для одержання енантіомерів сполуки (30) з енантіомеру сполуки (21).

Схема 6

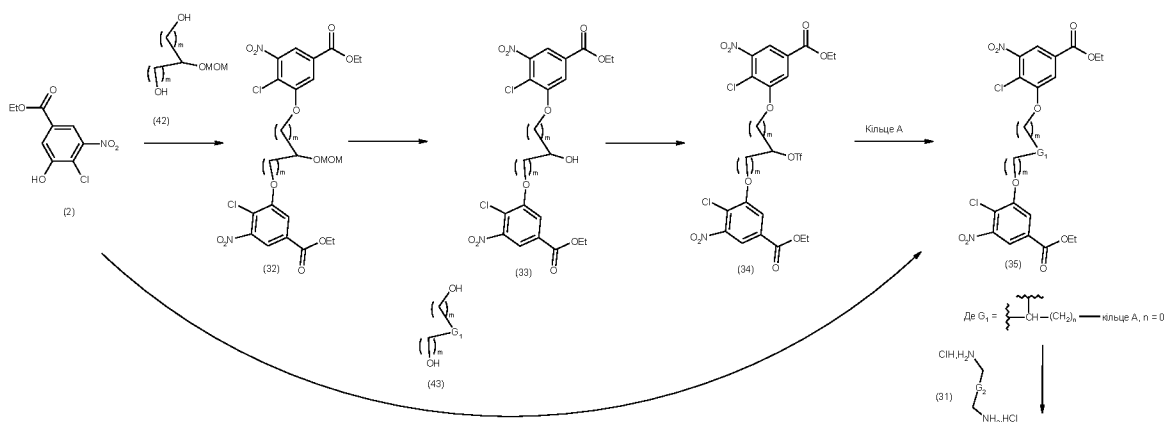


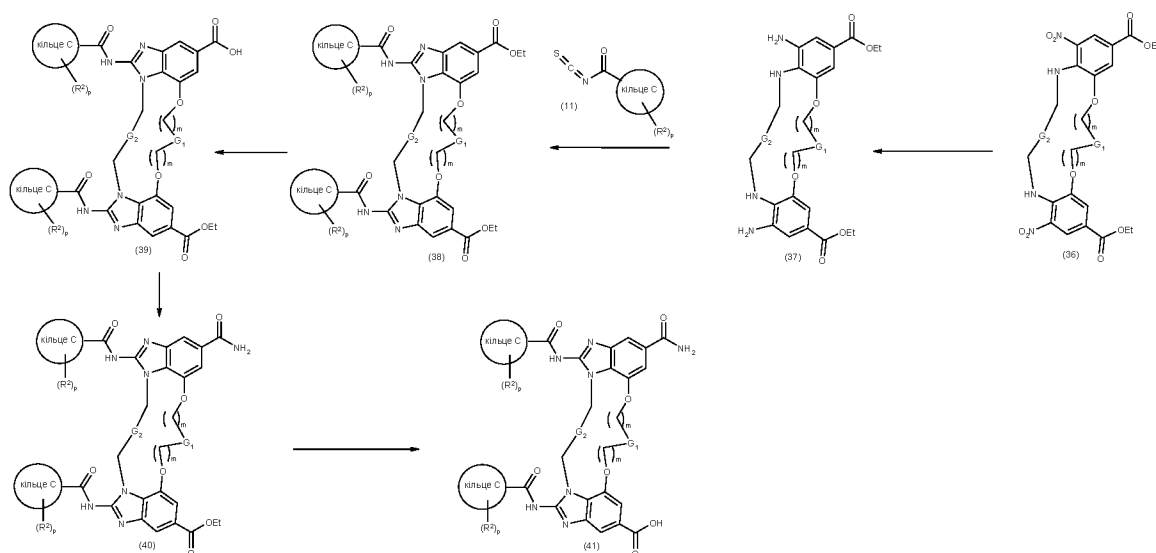
На схемі 6 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-B) [де кільце В являє собою феніл, кільце А являє собою гетероцикл, кільце С, р і R² визначені раніше для формули I, т дорівнює 1, G₂ являє собою -CH=CH-, і R¹ являє собою -CON(R³)₂] зі сполук формули (30).

Реакція сполучення сполуки формули (30) з первинними або вторинними амінами може бути здійснена шляхом застосування засобів для реакції сполучення, такого як TBUTU, EDC, і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформаїд, диметилсульфоксид тощо, з одержанням сполуки формули (I-B).

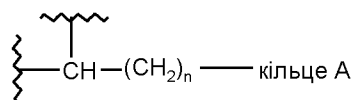
Можна додатково здійснювати гідроліз сполуки формули (I-B), якщо вона містить заміщення, такі як -COOMe, -COOEt або -COOtBu в положенні R³, з одержанням відповідних кислот за допомогою способів, відомих з рівня техніки, шляхом обробки основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, або як альтернатива кислотою, такою як трифтороцтова кислота або хлористоводнева кислота, з метою гідролізу. Подібні реакції можна здійснювати для одержання енантіомерів сполуки (I-B) з енантіомерів сполуки (30).

Схема 7





На схемі 7 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (41) [де кільце В являє



собою феніл, G_1 являє собою , $n=0$, кільце А являє собою гетероцикл, кільце С, m , G_2 , p і R^2 визначені раніше для формули 1] зі сполуки (2).

Сполуку формули (2) можна вводити в реакцію зі сполуками формули (42) в умовах реакції Міцунобу у присутності реагентів, таких як DIAD або DEAD і TPP, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, з одержанням сполук формули (32).

Сполуки формули (32) можна вводити в реакцію з HCl в діоксані у розчинниках, таких як хлорований розчинник або тетрагідрофуран, з видаленням захисної метоксиметильної (MOM) групи, які після додаткової обробки трифторметансульфоновим ангідридом у присутності основи, такої як 2,6-лутидин, забезпечували одержання сполук формули (34).

Сполуки формули (34) можна вводити в реакцію з кільцем А у присутності основи, такої як триетиламін, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран або хлорований розчинник, з одержанням сполук формули (35). Сполуку формули (2) як альтернатива можна вводити в реакцію зі сполуками формули (43) в умовах реакції Міцунобу у присутності реагентів, таких як DIAD або DEAD і TPP, у розчинниках, таких як диметилформамід, ацетонітрил, THF, з одержанням сполук формули (35).

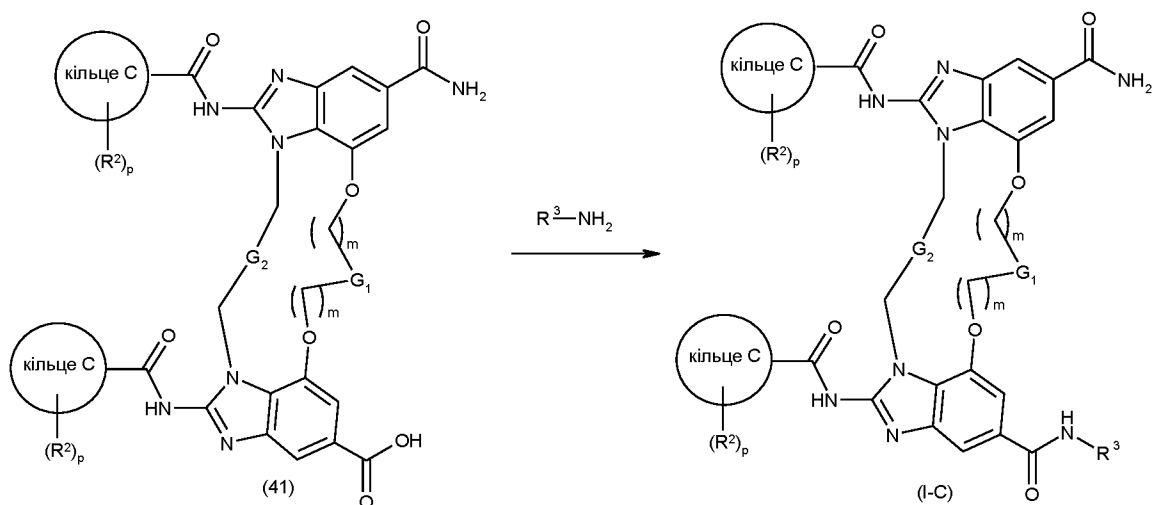
Сполуки формули (35), одержані на попередній стадії, можна вводити в реакцію зі сполуками формули (31) у присутності основи, такої як DIPEA, у розчинниках, таких як етанол, метанол, з одержанням сполук формули (36).

Сполуки формули (36) можна вводити в реакцію з дитіонітом натрію у розчинниках, таких як метанол, з одержанням сполук формули (37). Реакція сполучення сполук формули (11) зі сполуками формули (37) може бути здійснена шляхом застосування EDC і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполук формули (38).

Сполуки формули (38), одержані на попередній стадії, можна обробляти основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, з метою гідролізу з одержанням сполук формули (39).

Сполуки формули (39) можна вводити в реакцію з TBUT і хлоридом амонію у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметилформамід, з одержанням сполук формули (40), які після додаткового гідролізу забезпечують одержання сполук формули (41).

Схема 8

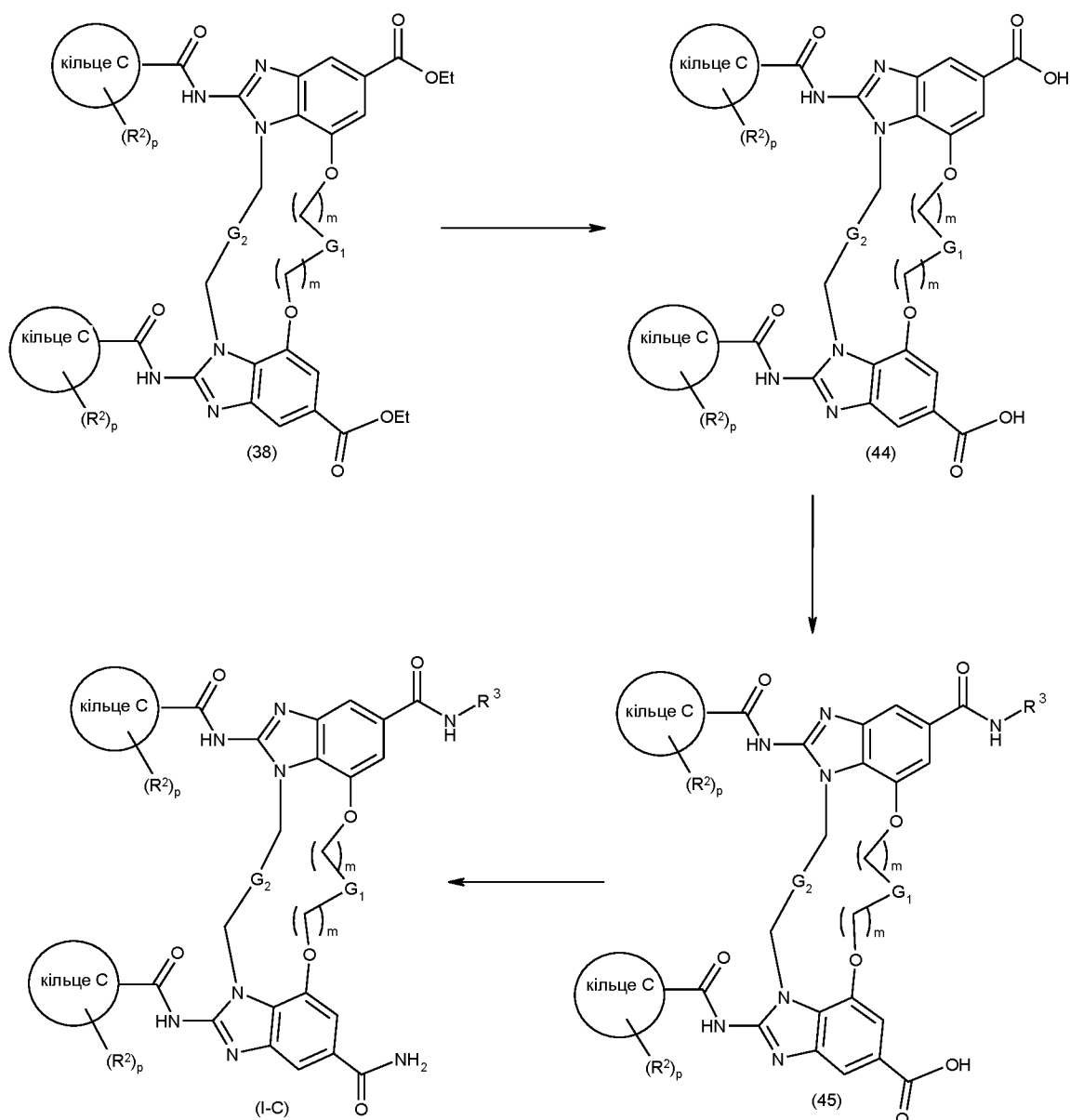


5 На схемі 8 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-C) [де m дорівнює 1, G_1 являє собою $>CH-$ кільце А, G_2 являє собою $-CH=CH-$, і R^1 являє собою $-CON(R^3)_2$, де один з R^3 являє собою водень], де кільце С, p і R^2 визначені раніше, зі сполук формули (41).

10 Реакція сполучення сполуки формули (41) з первинними амінами може бути здійснена шляхом застосування засобів для реакції сполучення, таких як TBTU, EDC, і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (I-C).

15 Можна додатково здійснювати гідроліз сполуки формули (I-C), якщо вона містить заміщення, такі як $-COOMe$, $-COOEt$ або $-COOtBu$ в положенні R^3 , з одержанням відповідних кислот за допомогою способів, відомих з рівня техніки, шляхом обробки основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, або як альтернатива кислотою, такою як трифтороцтова кислота або хлористоводнева кислота, з метою гідролізу.

Схема 9



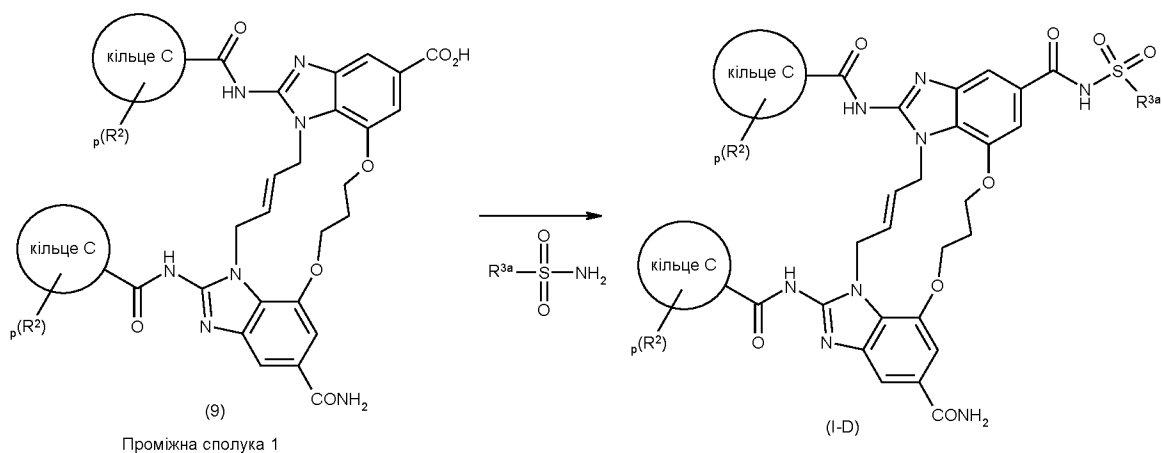
5 На схемі 9 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-C) [формула I, коли m дорівнює 1, G_1 являє собою $>CH$ -кільце A, G_2 являє собою $-CH=CH-$, і R^1 являє собою $-CON(R^3)_2$, де один з R^3 являє собою водень], де кільце C, p і R^2 визначені раніше, зі сполук формули (38).

Сполуки формули (38) можна обробляти основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, з метою гідролізу з одержанням сполук формули (44).

10 Реакція сполучення сполуки формули (44) з первинними амінами може бути здійснена шляхом застосування засобів для реакції сполучення, таких як TBTU, EDC, і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (45). Сполуки формули (45) можна вводити в реакцію з TBTU і хлоридом амонію у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметилформамід, з одержанням сполук формули (I-C).

15 Можна додатково здійснювати гідроліз сполуки формули (I-C), якщо вона містить заміщення, такі як $-COOMe$, $-COOEt$ або $-COOtBu$ в положенні R^3 , з одержанням відповідних кислот за допомогою способів, відомих з рівня техніки, шляхом обробки основами, такими як гідроксид літію або гідроксид натрію, з метою гідролізу або як альтернатива кислотою, такою як трифтороцтова кислота або хлористоводнева кислота, з метою гідролізу.

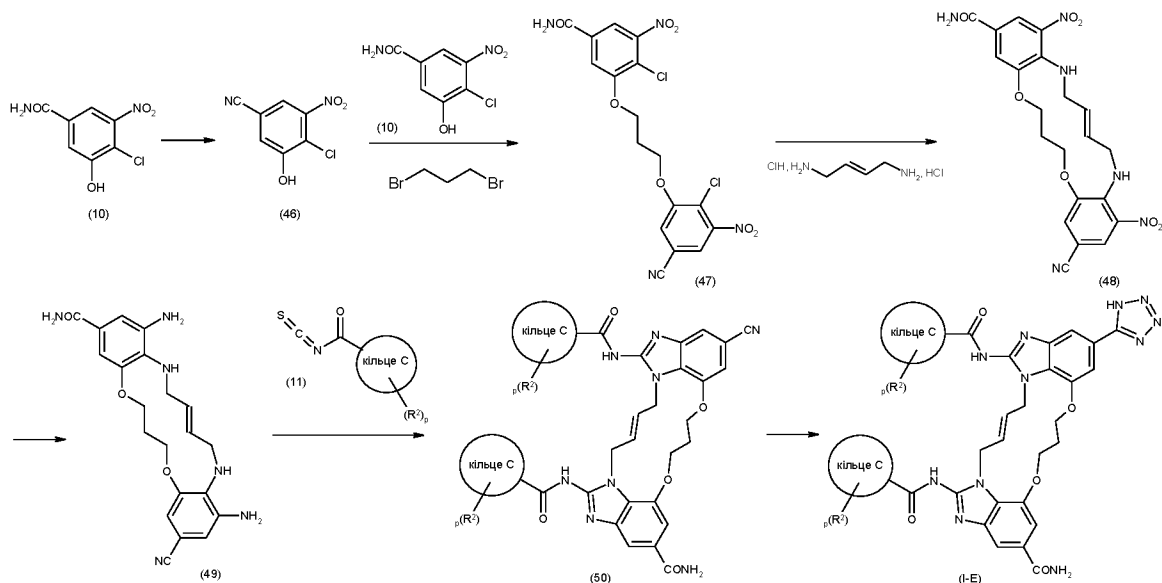
Схема 10



5 На схемі 10 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-D) [формула I, якщо m дорівнює 1, G_1 являє собою $-\text{CH}_2-$, G_2 являє собою $-\text{CH}=\text{CH}-$, і R^1 являє собою $-\text{CONHSO}_2R^{3a}$], де кільце С, p і R^2 визначені раніше, зі сполук формули (9) як проміжної сполуки 1.

10 Реакція сполучення сполуки формули (9) з алкіл/циклоалкілсульфонамідами може бути здійснена шляхом застосування засобів для реакції сполучення, таких як TBTU, EDC, і основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (I-D).

Схема 11



15 На схемі 11 продемонстрований спосіб одержання сполук формули (I-E) [формула I, якщо m дорівнює 1, G_1 являє собою $-\text{CH}_2-$, G_2 являє собою $-\text{CH}=\text{CH}-$, і R^1 являє собою гетероарил (тетразол)], де кільце С, p і R^2 визначені раніше, зі сполуки формули (10).

20 Сполуку формули (10) можна вводити в реакцію з трихлорметилхлорформіатом у розчинниках, таких як ацетонітрил, THF, з одержанням сполуки формули (46).

Сполуку формули (46) можна вводити в реакцію зі сполукою формули (10) і 1,3-дибромпропаном у присутності основи, такої як TEA, DIPEA, у розчинниках, таких як NMP, диметилформамід, з одержанням сполуки формули (47).

25 Циклізація сполуки формули (47) з дигідрохлоридом (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну шляхом застосування основи, такої як триетиламін або діізопропіламін, у розчинниках, таких як етанол, тетрагідрофуран, забезпечує одержання сполуки формули (48).

30 Сполуку формули (48) можна вводити в реакцію з цинком і оцтовою кислотою з одержанням сполуки формули (49). Реакція сполучення сполуки формули (49) зі сполукою формули (11) може бути здійснена шляхом застосування EDC і основи, такої як триетиламін або

діізопропіламін, у розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, з одержанням сполуки формули (50).

Сполуку формули (50), одержану на попередній стадії, можна обробляти азидом натрію і хлоридом амонію в DMF як розчинник з одержанням сполуки формули (I-E).

5 Скорочення

DMF: диметилформамід

DMSO: диметилсульфоксид

THF: тетрагідрофуран

CDI: 1,1'-карбонілдіімідазол

10 EDC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімид

TBTU: 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат

HATU: гексафторфосфат 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду

DIPEA: діізопропіламін

15 NMP: N-метил-2-піролідон

TEA: триетиламін

KI: йодид калію

DCM: дихлорметан

Ms: метансульфоніл

20 Ts: 4-метилбензолсульфоніл

PMB: 4-метоксибензил

DEAD: діетилазодикарбоксилат

DIAD: діізопропілазодикарбоксилат

TPP: трифенілфосфін

25 Пром. спол.: проміжна сполука

Деякі з ілюстративних прикладів даного винаходу одержували відповідно до послідовності однієї або більше схем реакцій, описаних вище.

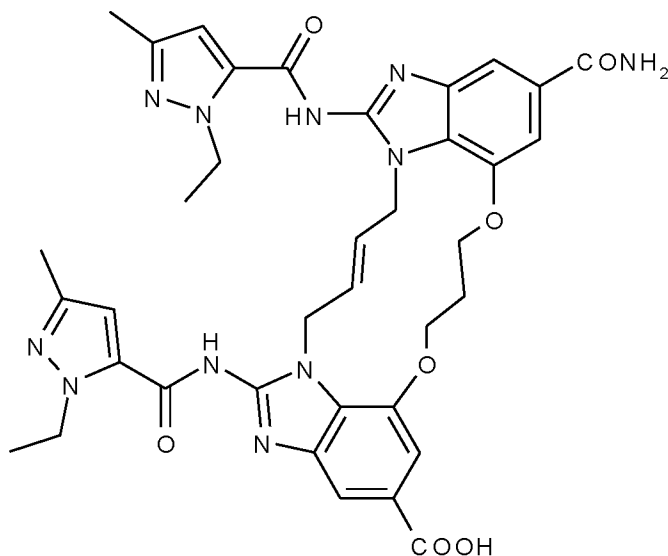
Далі даний винахід ілюструється наступними прикладами, які представлені виключно як ілюстрації даного винаходу та не обмежують обсяг даного винаходу. Приклади, наведені нижче, демонструють процедури синтезу для одержання споріднених сполук. Фахівцям у даній галузі будуть зрозумілі певні модифікації та еквіваленти, які підлягають включенню в обсяг даного винаходу.

Номенклатура сполук за даним винаходом представлена відповідно до ChemDraw Professional 18.0. Структури проміжних сполук, а також кінцевих сполук підтверджували за допомогою спектральних даних.

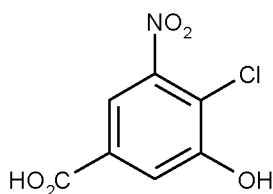
35 Експериментальна частина

Синтез проміжних сполук

40 Проміжна сполука 1. Синтез (E)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбонової кислоти



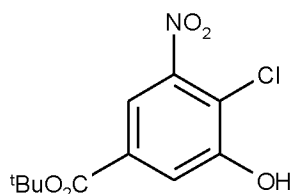
Стадія 1. 4-Хлор-3-гідрокси-5-нітробензойна кислота



- 5 До перемішаного розчину етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (320 г, 1303 ммоль) у суміші розчинників, що складається з 1 л метанолу, 1 л THF і 1 л H₂O, додавали гідрат гідроксиду літію (164 г, 3909 ммоль) за кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і додавали воду. pH розчину регулювали до кислого за допомогою 6 н. HCl і
- 10 неочищену речовину екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (вихід = 255 г, 90 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,63 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=1,9 Гц, 1H). LCMS: маса/заряд 216,39 (M+H)⁺.

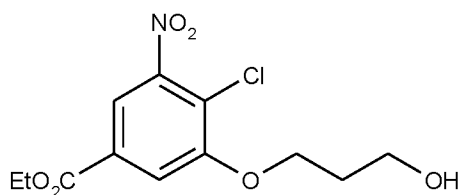
Стадія 2. трет-Бутил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоат

15



- До розчину 4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензойної кислоти (255 г, 1172 ммоль) у 3 л DCM додавали безводний MgSO₄ (635 г, 5274 ммоль) і круглодонну колбу герметично закривали для
- 20 запобігання витоку газів. Додавали H₂SO₄ (75 мл, 1407 ммоль), потім трет-бутанол (729 мл, 7619 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували з видаленням залишку MgSO₄ і фільтрат розбавляли за допомогою DCM. Шар DCM промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃, потім сольового розчину, і висушували над Na₂SO₄, і концентрували з одержанням продукту у вигляді брудно-
- 25 білої твердої речовини (вихід = 200 г, 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 1,62 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 272,33 (M-H)⁻.

Стадія 3. Етил-4-хлор-3-(3-гідроксипропокси)-5-нітробензоат

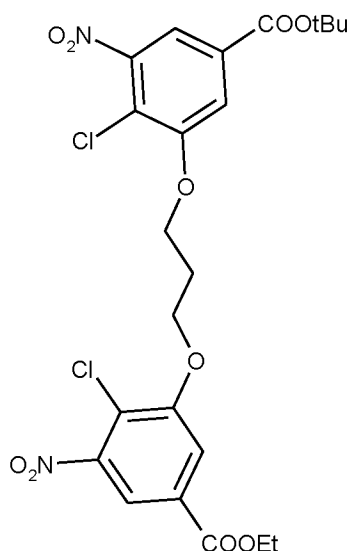


30

- До перемішаного розчину етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (200 г, 814 ммоль) у 2 л DMF додавали 3-бромпропан-1-ол (147 г, 1059 ммоль) і K₂CO₃ (225 г, 1629 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1,5 год. Після вичерпання вихідного матеріалу реакційну масу охолоджували та виливали у воду й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу
- 35 промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали промиванням за допомогою 5 % EtOAc/гексану з одержанням блідо-жовтої твердої речовини (вихід = 230 г, 93 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,94 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,17 (p, J=5,9 Гц, 2H), 1,43 (t, J=7,1 Гц, 3H).

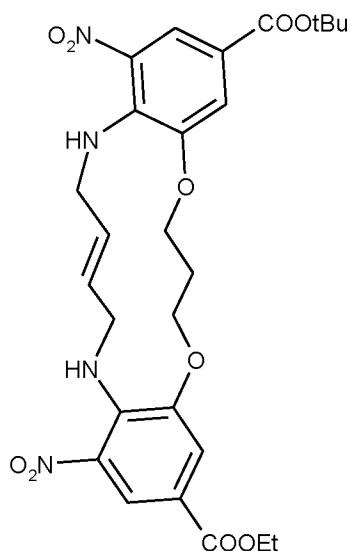
40

Стадія 4. трет-Бутил-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)пропокси)-5-нітробензоат



До перемішаного розчину етил-4-хлор-3-(3-гідроксипропокси)-5-нітробензоату (200 г, 659 ммоль) у 3 л THF додавали трет-бутил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоат (198 г, 724 ммоль) і трифенілфосфін (242 г, 922 ммоль). До цього розчину по краплях додавали DIAD (192 мл, 988 ммоль) і після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Після завершення реакції суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який розтирали з етанолом. Осаджену тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (вихід = 320 г, 87 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 3,3 Гц, 4H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,35 (p, J=6,1 Гц, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H).

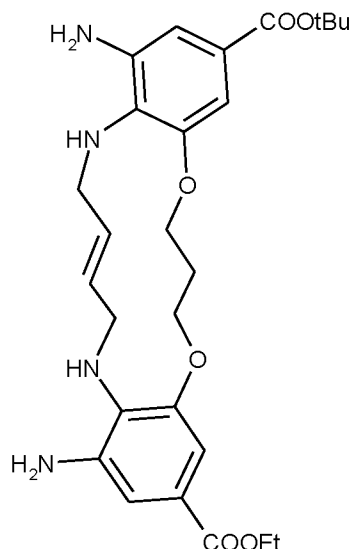
Стадія 5. 3-(трет-Бутил)-11-етил-(E)-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-дибензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазациклопентадецин-3,11-дикарбоксилат



До перемішаного розчину трет-бутил-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)пропокси)-5-нітробензоату (310 г, 554 ммоль) у суміші розчинників, що складається з 9 л етанолу і 3 л THF, додавали дигідрохлорид (E)-бут-2-ен-1,4-діаміну (127,7 г, 802 ммоль) і DIPEA (798 мл, 4567 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105 °C протягом 36 год. в автоклаві з нержавіючої сталі. Після завершення реакції суміш випарювали до сухого стану і додавали воду. Одержану тверду речовину фільтрували і висушували під вакуумом. Неочищений продукт розтирали в порошок із 5 % етилацетатом у метанолі та фільтрували. Тверду речовину збирали і висушували під вакуумом з одержанням необхідного продукту (вихід = 285 г, 90 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (dt, J=14,5, 6,3 Гц, 2H), 8,25 (d, J=1,9 Гц, 1H),

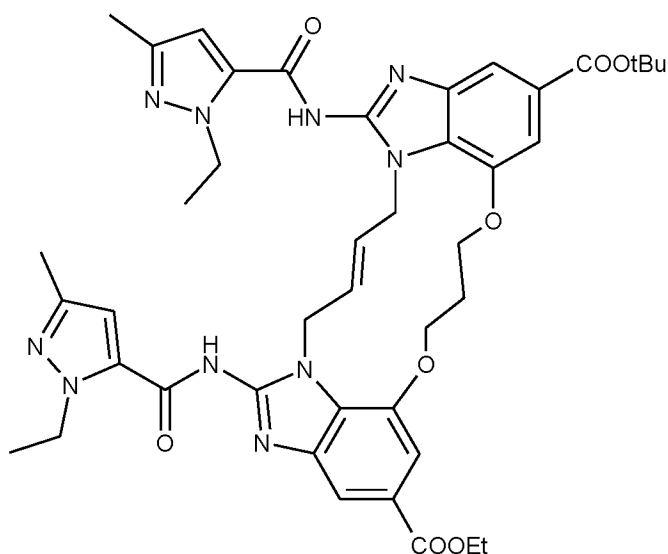
8,18 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,73 (d, J=1,9 Гц, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 8H), 2,23 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 572,95 (M+H)⁺.

Стадія 6. 3-(трет-Бутил)-11-етил-(E)-1,13-діаміно-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилат



3-(трет-Бутил)-11-етил-(E)-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилат (280 г, 489 ммоль) розчиняли у суміші розчинників, що складається з 1,2 л THF і 0,8 л EtOH. Розчин охолоджували до 0 °C і до нього додавали розчин дитіоніту натрію (851 г, 4890 ммоль) у 800 мл води з наступним додаванням 28 % водн. розчину гідроксиду амонію (1020 мл, 7335 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год., після чого за допомогою TLC спостерігали завершення реакції. Леткі речовини потім концентрували на ротаційному випарнику і залишок розбавляли етилацетатом. Шар етилацетату промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням продукту (вихід = 220 г, 88 %). LCMS: маса/заряд 512,44 (M+H)⁺.

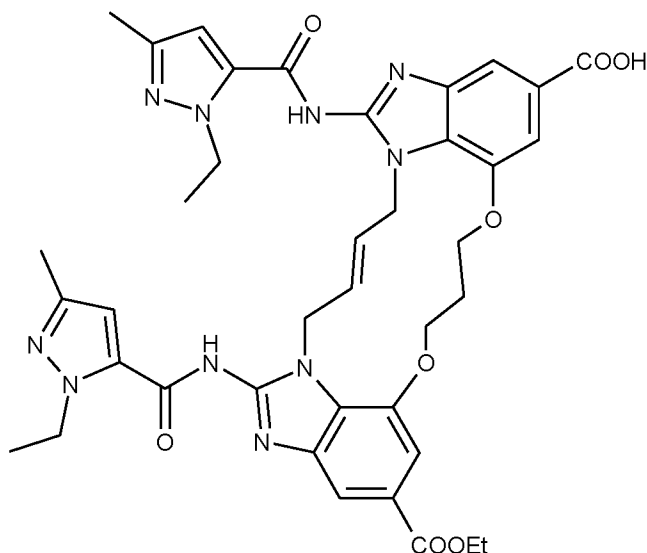
Стадія 7. 12-(трет-Бутил)-4-етил-(E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилат



До перемішаного розчину 3-(трет-бутил)-11-етил-(E)-1,13-діаміно-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (200 г,

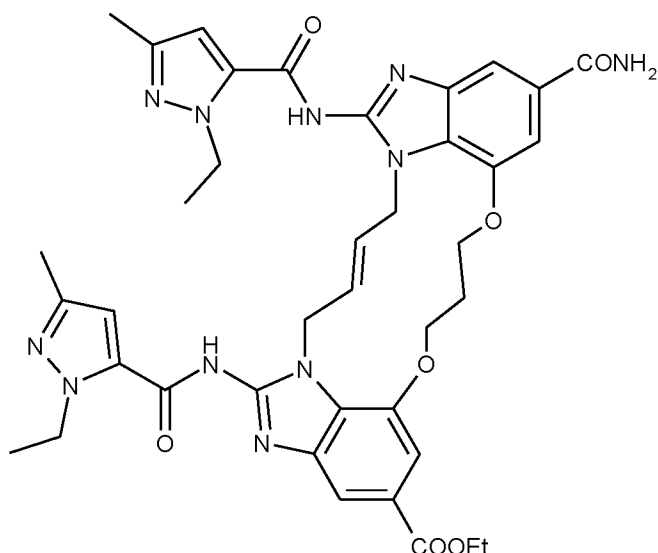
351 ммоль) у 2,5 л DMF по краплях додавали розчин 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбонілізотіоціанату (137 г, 702 ммоль) у 200 мл DMF при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, після чого в реакційну суміш додавали гідроклорид 3-(етилімінометиліденаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (269 г, 1405 ммоль) із наступним
 5 додаванням DIPEA (368 мл, 2107 ммоль). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до к. т. та перемішували протягом ночі. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS і після завершення реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, і додавали воду. Одержаний твердий осад фільтрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням як елюенту 5 % DCM-MeOH з одержанням продукту. Для
 10 додаткового очищення тверду речовину промивали за допомогою MeOH з одержанням чистого продукту (вихід = 170 г, 58 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,40 (q, J=5,0 Гц, 4H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,57 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд
 15 835,05 (M+H)⁺.

Стадія 8. (E)-4-(Етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбонова кислота



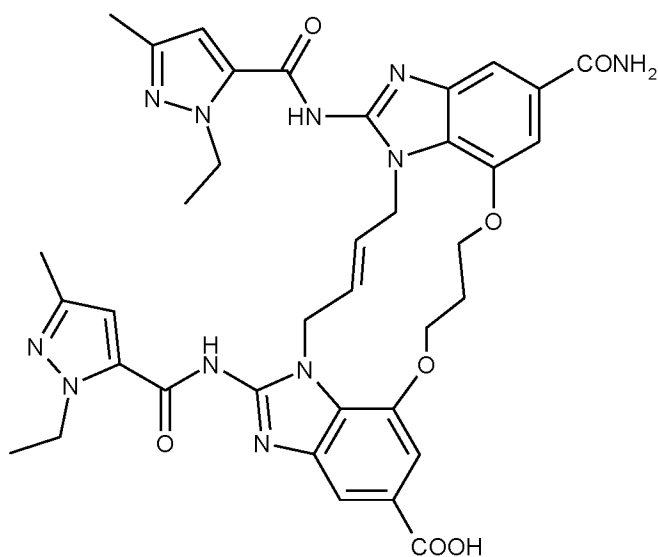
20 2-(трет-Бутил)-4-етил-(E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилат (160 г, 192 ммоль) розчиняли в 1,5 л DCM і додавали TFA (517 мл, 6707 ммоль), і розчин перемішували за к. т. протягом 12 год. Реакцію відстежували за допомогою LCMS і після завершення леткі речовини концентрували і додавали діетиловий етер, одержуючи блідо-жовту тверду речовину в результаті осадження. Тверду речовину фільтрували з одержанням продукту, який промивали за допомогою 50 % EtOAc:етер з одержанням чистого продукту (вихід = 143 г, 96 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,40 (t, J=5,4 Гц, 4H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 779,16 (M+H)⁺.

Стадія 9. Етил-(E)-12-карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксилат
 35



(Е)-4-(Етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-12-карбовову кислоту (140 г, 180 ммоль) суспендували у 2 л суміші розчинників DMF і THF у співвідношенні 1:1 і додавали частинами CDI (117 г, 719 ммоль). У міру утворення комплексу CDI суміш ставала однорідною. Через годину при 60 °С реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 28 % водний розчин гідроксиду амонію (250 мл, 1798 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури. Почав утворюватися густий брудно-білий твердий осад, і після перемішування протягом 3 год. леткі речовини концентрували, і додавали воду, й одержаний неочищений продукт фільтрували та висушували. Неочищений продукт нагрівали зі зворотним холодильником за допомогою MeOH:THF у співвідношенні 1:1 протягом 2 год. і фільтрували, а потім знову суспендували в DMF, і нагрівали до 90 °С протягом 2 год., і фільтрували з одержанням чистого продукту (вихід = 125 г, 89 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,37 (brs, 1H), 6,54 (d, J=5,6 Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (brs, 4H), 4,53 (d, J=7,3 Гц, 4H), 4,42 (q, J=5,9 Гц, 4H), 4,34 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 7H). LCMS: маса/заряд 778,16 (M+H)⁺.

Стадія 10. (Е)-4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-12-карбонова кислота (проміжна сполука 1)



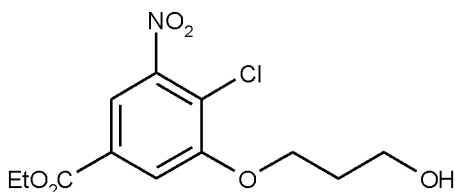
До перемішуваної суспензії етил-(Е)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-

карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-
cd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбоксилату (105 г, 135 ммоль) у 2 л суміші розчинників MeOH і THF у
співвідношенні 1:1 додавали розчин гідрату гідроксиду літію (56,6 г, 1350 ммоль) у 300 мл води.
Після додавання основи суміш ставала однорідною, і її нагрівали при 45 °С протягом 24 год.

5 Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Після завершення реакційну суміш концентрували
за зниженого тиску, і додавали воду, і рН регулювали до 6 із застосуванням 3 н. HCl. Одержану
тверду речовину фільтрували і промивали ацетонітрилом, потім діетиловим етером з
одержанням (Е)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-
10 тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-
карбонової кислоти (вихід = 100 г, 99 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (brs, 2H), 8,01 (brs,
1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,37 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,89
(s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,42 (q, J=6,3 Гц, 4H), 2,29 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t,
J=7,1 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 750,28 (M+H)⁺.

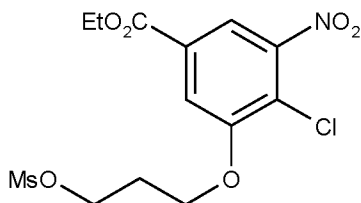
Альтернативний спосіб одержання проміжної сполуки 1

15 Стадія 1. Етил-4-хлор-3-(3-гідроксипропокси)-5-нітробензоат



У розчин етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (15 г, 61,1 ммоль) у 150 мл DMF додавали
20 карбонат калію (16,88 г, 122 ммоль) і забезпечували перемішування суспензії за кімнатної
температури. Через 15 хв. додавали 3-бромпропан-1-ол (11,03 г, 79 ммоль), і температуру
підвищували до 100 °С, і хід реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції
суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і
концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали на колонці з одержанням
25 чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. (13 г, 70 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)
δ 8,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,94 (t,
J=5,8 Гц, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,43 (t, J=7,1 Гц, 3H).

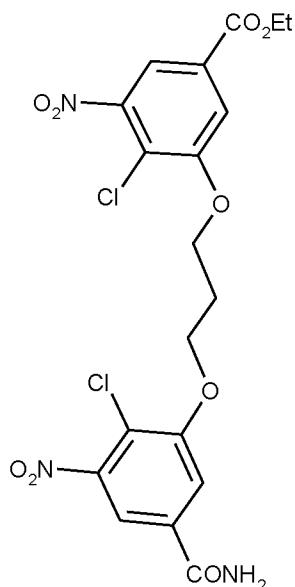
Стадія 2. Етил-4-хлор-3-(3-((метилсульфоніл)окси)пропокси)-5-нітробензоат



30

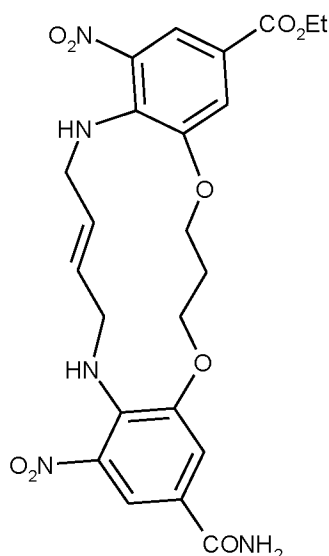
Етил-4-хлор-3-(3-гідроксипропокси)-5-нітробензоат (13 г, 42,8 ммоль) розчиняли в 120 мл
THF і розчин охолоджували до 0 °С. У нього додавали метансульфонілхлорид (6,67 мл,
86 ммоль) із наступним додаванням триетиламіну (23,87 мл, 171 ммоль) і забезпечували
35 нагрівання реакційної суміші до к. т. протягом періоду 2 год. Реакційну суміш гасили
додаванням води й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і
концентрували з одержанням неочищеного продукту, який був достатньо очищений для
наступної стадії і використовувався як такий. (13 г, 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (d,
J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,53 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,45 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,32 (t, J=5,8 Гц,
40 2H), 3,05 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 404,1 (M+Na)⁺

Стадія 3. Етил-3-(3-(5-карбамоїл-2-хлор-3-нітрофенокси)пропокси)-4-хлор-5-нітробензоат



- 5 У розчин 4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензаміду (7,2 г, 33,2 ммоль) у 150 мл DMF додавали карбонат калію (11,49 г, 83 ммоль) і забезпечували перемішування суспензії за кімнатної температури. Етил-4-хлор-3-(3-((метилсульфоніл)окси)пропокси)-5-нітробензоат (12,69 г, 33,2 ммоль) додавали через 15 хв., і температуру підвищували до 100 °С, і хід реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який промивали діетиловим етером з одержанням продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. (12,5 г, 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 4H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 502,2 (M+H)⁺
- 10
- 15

Стадія-4. Етил-(Е)-11-карбамоїл-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-дибензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазациклопентадецин-3-карбоксилат



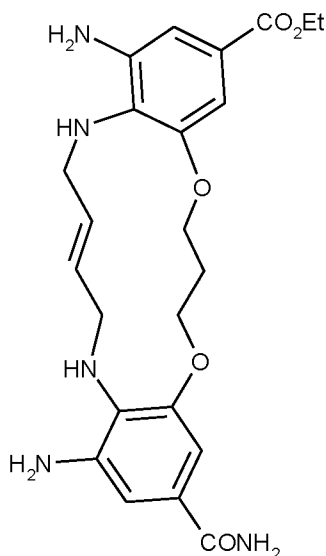
20

- До перемішаного розчину етил-3-(3-(5-карбамоїл-2-хлор-3-нітрофенокси)пропокси)-4-хлор-5-нітробензоату (20 г, 39,8 ммоль) у суміші 300 мл етанолу і 100 мл THF додавали дигідрохлорид (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну (8,23 г, 51,8 ммоль) і DIPEA (41,7 мл, 239 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 30 год. в автоклаві. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й одержану темно-червону тверду речовину промивали
- 25

мінімальним об'ємом етанолу, а потім діетиловим етером з одержанням продукту. (15 г, 73 %).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (t, J=6,7 Гц, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,07 (t, J=6,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,74 (t, J=2,2 Гц, 2H), 4,29 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 8H), 2,23 (m, 2H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 515,57 (M+H)⁺

5

Стадія 5. Етил-(Е)-1,13-діаміно-11-карбамоїл-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксилат



10

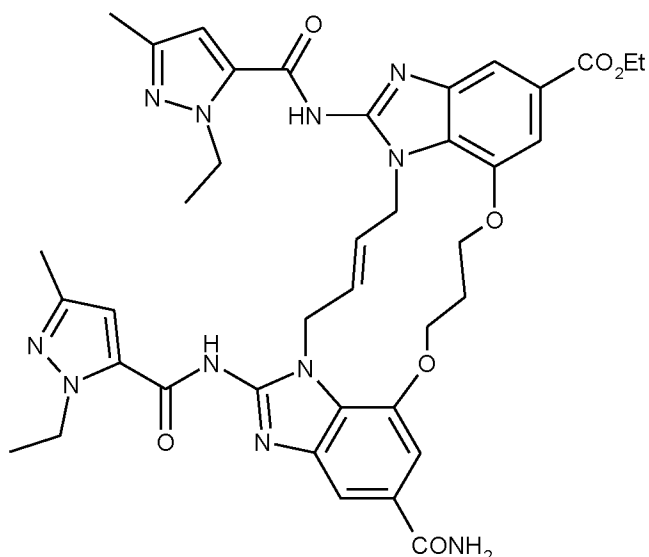
До перемішуваної суспензії етил-(Е)-11-карбамоїл-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксилату (9,5 г, 18,43 ммоль) в оцтовій кислоті (52,8 мл, 921 ммоль) додавали частинами порошок цинку (7,2 г, 111 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS і після повного перетворення вихідного матеріалу на продукт реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат, що містить діамін в оцтовій кислоті, відганяли та неочищений продукт промивали діетиловим етером, а потім 10 % водним розчином NaHCO₃. Потім діамін висушували для наступної реакції шляхом азеотропної перегонки з толуолом. (7,2 г, 86 %).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 7,02 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 6H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 456,23 (M+H)⁺

15

20

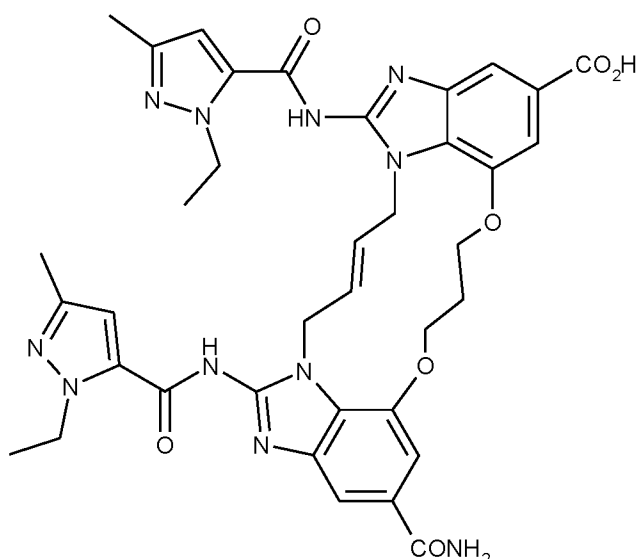
Стадія 6. Етил-(Е)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]діінден-12-карбоксилат

25



До перемішаного розчину етил-(Е)-1,13-діаміно-11-карбамоїл-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксилату (7,2 г, 15,81 ммоль) у 100 мл DMF, охолоджену до 0 °С, додавали 1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбонілізотіоціанат (6,17 г, 31,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, після чого додавали гідрохлорид 3-(етилімінометиліденаміно)-*N,N*-диметилпропан-1-аміну (10,61 г, 55,3 ммоль) із наступним додаванням DIPEA (16,56 мл, 95 ммоль) у реакційну суміш. Після додавання забезпечували нагрівання реакційної суміші до к. т. і перемішували протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали розтиранням з ацетонітрилом, з одержанням продукту, який використовували як такий на наступній стадії. (8,5 г, 69 %). LCMS: маса/заряд = 778,16 (M+H)⁺

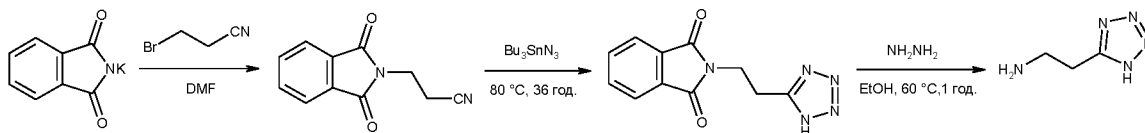
Стадія 7. (Е)-4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]діінден-12-карбонова кислота (проміжна сполука 1)



Етил-(Е)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]діінден-12-карбоксилат (11,5 г, 14,78 ммоль) суспендували в суміші 200 мл MeOH і THF у співвідношенні 1:1 і до нього додавали розчин гідрату гідроксиду літію (3,10 г, 73,9 ммоль) у 40 мл води, що зумовлювало утворення прозорого розчину. Реакційну суміш перемішували за кімнатної

температури і хід гідролізу відстежували за допомогою LCMS. Після завершення реакції леткі речовини концентрували і додавали 100 мл води. Водну частину промивали діетиловим етером і потім підкисляли додаванням 3 н. розчину HCl, що зумовлювало осадження кислоти. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали розтиранням з ацетонітрилом. (8 г, 72 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,47 - 4,35 (m, 4H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 750,16 (M+H) $^+$

Синтез 2-(1H-тетразол-5-іл)етан-1-аміну (пром. спол. 2)



Стадія 1. Синтез 3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропаннітрилу

До перемішаного розчину фталіміду калію (7 г, 37,8 ммоль) у 50 мл DMF додавали 3-бромпропаннітрил (2,02 г, 15,12 ммоль) і суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 год. Після завершення реакційну суміш гасили додаванням води й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали на колонці, з одержанням чистого продукту (вихід = 3,15 г, 96 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 4,04 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,83 (t, J=6,9 Гц, 2H).

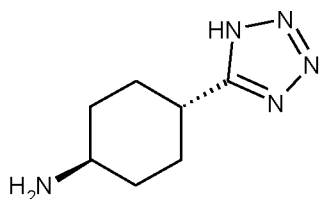
Стадія 2. Синтез 2-(2-(1H-тетразол-5-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону

У розчин 3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропаннітрилу (3,04 г, 15,22 ммоль) у 50 мл діоксану додавали азидотрибутилолово (10,35 мл, 37,8 ммоль) і суміш нагрівали в герметичній пробірці при 80 °C протягом 36 год. Після завершення реакційну суміш концентрували і розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і неочищений продукт очищали на колонці (вихід = 2,0 г, 54 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91 - 7,82 (m, 4H), 3,92 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,25 (t, J=6,8 Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 244,2 (M+H) $^+$

Стадія 3. Синтез 2-(1H-тетразол-5-іл)етан-1-аміну

2-(2-(1H-Тетразол-5-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (0,8 г, 3,29 ммоль) розчиняли в 30 мл EtOH і в нього додавали гідрат гідразину (823 мг, 16,45 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 1 год. Почав утворюватися білий осад, кількість якого збільшувалася в міру перебігу реакції. Реакційну суміш потім охолоджували до к. т. і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного аміну, який був достатньо очищений для наступної стадії і використовувався як такий (вихід = 0,25 г, 67 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,90 (t, J=8,0 Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 114,07 (M+H) $^+$

Синтез трифторацетату (1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3a)



Стадія 1. Синтез трет-бутил-((1r, 4r)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)карбамату

трет-Бутил-((1r, 4r)-4-ціаноциклогексил)карбамат (3 г, 13,37 ммоль), (синтезований, як у Journal of Medicinal Chemistry, 55(15):6866-6880; 2012) розчиняли в 40 мл DMF і додавали азид натрію (3,48 г, 53,5 ммоль) і хлорид амонію (7,15 г, 134 ммоль) і суміш нагрівали в герметичній пробірці протягом 36 год. Після завершення реакції суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті й органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням продукту (вихід = 2,3 г, 63 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,22 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 268,46 (M+H) $^+$

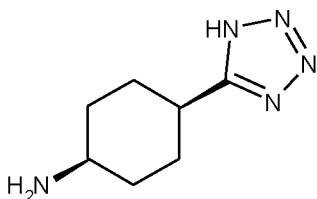
Стадія 2. Синтез трифторацетату (1r, 4r)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3a)

трет-Бутил-((1*r*, 4*r*)-4-(1*H*-тетразол-5-іл)циклогексил)карбамат (2 г, 7,48 ммоль) розчиняли в 40 мл CH₂Cl₂ і додавали трифтороцтову кислоту (8,65 мл, 112 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після завершення видалення захисної групи, як відстежували за допомогою TLC, реакційну суміш випарювали до сухого стану і тверду речовину двічі розтирали в порошок діетиловим етером. Тверду трифторацетатну сіль фільтрували і промивали етером (вихід = 1,1 г, 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 - 7,76 (m, 3H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 1H), 2,18 - 1,97 (m, 4H), 1,64 - 1,39 (m, 4H); LCMS: маса/заряд = 168,13 (M+H)⁺

Синтез гідрохлориду (1*R*,4*R*)-4-(1*H*-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3b)

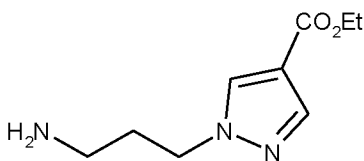
Синтезували з трет-бутил-((1*r*, 4*r*)-4-(1*H*-тетразол-5-іл)циклогексил)карбамату згідно з аналогічною процедурою, описаною для видалення захисної групи на стадії 2, як указано вище, із заміною трифтороцтової кислоти 4 н. хлористоводневою кислотою в діоксані (вихід = 93 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (brs, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,67 - 1,45 (m, 4H); LCMS: маса/заряд = 168,13 (M+H)⁺

Синтез (1*S*,4*S*)-4-(1*H*-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 4)



Синтезували з трет-бутил-((1*S*,4*S*)-4-ціаноциклогексил)карбамату (синтезували, як у публікації міжнародної заявки РСТ № WO 2009145719) згідно з аналогічною процедурою, описаною для пром. спол. 3a у вигляді трифторацетатної солі. (Вихід = 51 %). LCMS: маса/заряд = 168,13 (M+H)⁺

Синтез етил-1-(3-амінопропіл)-1*H*-піразол-4-карбоксилату (пром. спол. 5)



Стадія 1. Етил-1-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)-1*H*-піразол-4-карбоксилат

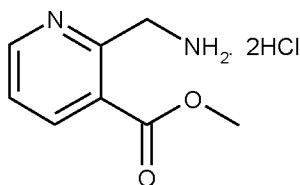
2-(3-Гідроксипропіл)ізоіндолін-1,3-діон (600 мг, 2,92 ммоль) (синтезували, як в *Angewandte Chemie, International Edition*, 57(1):292-295; 2018) й етил-1*H*-піразол-4-карбоксилат (451 мг, 3,22 ммоль) розчиняли в 20 мл THF із наступним додаванням трифенілфосфіну (997 мг, 3,80 ммоль). Діізопропілазодикарбоксилат (0,853 мл, 4,39 ммоль) додавали по краплях і після додавання реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. Після завершення реакційну суміш гасили додаванням води й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали на колонці, з одержанням чистого продукту (вихід = 400 мг, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,77 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,33 (p, J=6,7 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 328,3 (M+H)⁺

Стадія 2. Етил-1-(3-амінопропіл)-1*H*-піразол-4-карбоксилат

Синтезували з етил-1-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)-1*H*-піразол-4-карбоксилату, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 3 пром. спол. 2. (Вихід = 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 4H), 2,47 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд = 198,2 (M+H)⁺

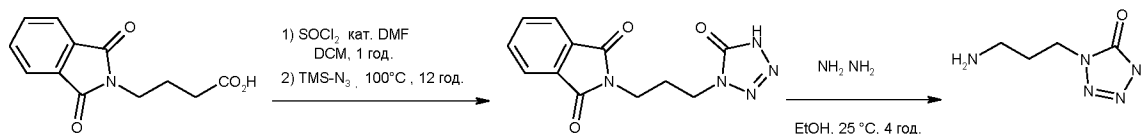
Синтез гідрохлориду метил-2-(амінометил)нікотинату (пром. спол. 6)

Синтезували з метил-2-ціанонікотинату згідно з процедурою, описаною в *J. of Heterocyclic Chemistry*, 1993, 30(2):473-476.



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,38 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 2H), 4,52 (q, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,90 (s, 3H).

5 Синтез 1-(3-амінопропіл)-1,4-дигідро-5H-тетразол-5-ону (пром. спол. 7)



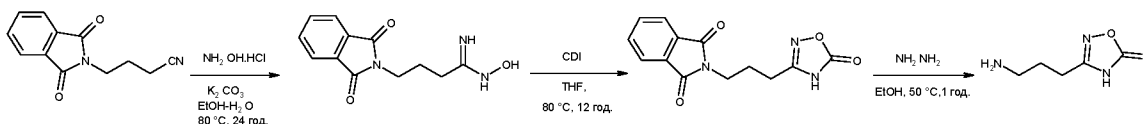
Стадія 1. 2-(3-(5-Оксо-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон

10 4-(1,3-Діоксоізоіндолін-2-іл)бутанову кислоту (1 г, 4,29 ммоль) (синтезували, як в European Journal of Medicinal Chemistry, 158:184-200; 2018) суспендували в 50 мл DCM і в неї додавали декілька крапель DMF. Тіонілхлорид (0,47 мл, 6,43 ммоль) додавали по краплях при 0 °C і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. до повного утворення хлорангідриду. Потім леткі речовини концентрували та липкий залишок піддавали азеотропній перегонці з толуолом для видалення будь-яких слідів надлишку тіонілхлориду. Потім неочищений хлорангідрид розчиняли в триметилсилілазиді (4,55 мл, 34,3 ммоль) і нагрівали протягом 12 год. при 100 °C у герметичній пробірці. Потім реакційну суміш охолоджували і додавали метанол, що зумовлювало осадження продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід = 400 мг, 34 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (brs, 1H), 7,94 - 7,71 (m, 4H), 3,91 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,64 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,09 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 274,2 (M+H)⁺

Стадія 2. 1-(3-Амінопропіл)-1,4-дигідро-5H-тетразол-5-он

20 Синтезували з 2-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 3 пром. спол. 2. (Вихід = 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,89 - 3,83 (m, 2H), 2,68 - 2,63 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 2H).

25 Синтез 3-(3-амінопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону (пром. спол. 8)



30 Стадія 1. Синтез 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-N-гідроксибутанімідаміду

35 4-(1,3-Діоксоізоіндолін-2-іл)бутаннітрил (синтезували, як у J. of Organometallic Chemistry, 620(1-2):94-105; 2001) (4,5 г, 21,01 ммоль) розчиняли в суміші 50 мл EtOH і 10 мл води. Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (3,65 г, 52,5 ммоль) і K_2CO_3 (4,35 г, 31,5 ммоль) і реакційну суміш нагрівали протягом 24 год. при 80 °C, після чого реакційну суміш концентрували й очищали за допомогою колонки (вихід = 600 мг, 12 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 4H), 5,36 (brs, 2H), 3,58 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 248,33 (M+H)⁺

Стадія 2. 2-(3-(5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон

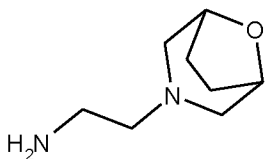
40 У розчин 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-N-гідроксибутанімідаміду (520 мг, 2,10 ммоль) у 20 мл THF додавали CDI (443 мг, 2,73 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 12 год. Після завершення реакції леткі речовини концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті й органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який був достатньо очищений для наступної стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,81 (m, 4H), 7,78 (brs, 1H), 3,63 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 1,91 (t, $J=7,4$ Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 274,21 (M+H)⁺

45 Стадія 3. 3-(3-Амінопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Синтезували з 2-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 2, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 3 пром. спол. 2. (Вихід = 40 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,83 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,31 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,75 (t,

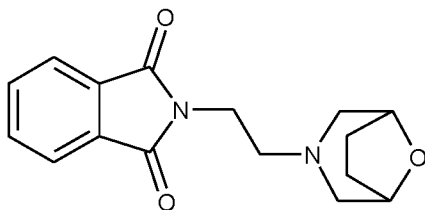
$J=6,8$ Гц, 2H).

Синтез 2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етан-1-аміну (пром. спол. 9)



5

Стадія 1. 2-(2-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діон



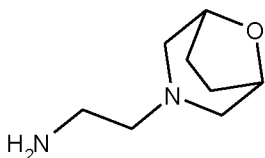
10

2-(2-Брометил)ізоіндолін-1,3-діон (3 г, 11,81 ммоль) (Org. Biomol. Chem., 9(12):4498-4506; 2011), KI (0,39 г, 2,36 ммоль) і K_2CO_3 (3,26 г, 23,61 ммоль) додавали в розчин гідрохлориду (1R,5S)-8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану (1,77 г, 11,81 ммоль) у 30 мл DMF за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 12 год., після чого реакційну суміш гасили додаванням води й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (вихід = 2,5 г, 74 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,79 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 4H); LCMS: маса/заряд = 287,34 (M+H)⁺

15

Стадія 2. 2-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етан-1-амін

20

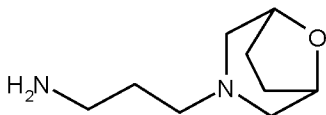


25

До розчину 2-(2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етил)ізоіндолін-1,3-діону (1,5 г, 5,24 ммоль) у 30 мл етанолу додавали гіразин (1,64 мл, 52,4 ммоль) і суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 год. Осаджену білу тверду речовину відфільтровували і промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі, і ресуспендували в етилацетаті, і знову фільтрували з видаленням слідів побічного продукту фталіміду. Фільтрат після концентрації забезпечував продукт у вигляді в'язкого жовтого масла (вихід = 0,82 г, 73 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,37 - 4,18 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (dd, $J=6,5, 5,2$ Гц, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H); GCMS: маса/заряд = 156,18 (M⁺)

30

Синтез 3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 10)

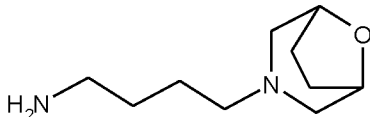


35

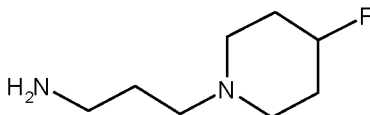
Стадія 1. 2-(3-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду (1R,5S)-8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону (Chem. Eur. J., 2014, 20(6):1530-1538) згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,37 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 301,34 (M+H)⁺

40

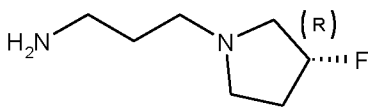
- Стадія 2. 3-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1-амін. Синтезували з 2-(3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 2,77 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,36 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 5H), 1,59 (p, $J=6,8$ Гц, 2H); GCMS: маса/заряд = 170,22 (M^+)
- Синтез 4-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-1-аміну (пром. спол. 11)



- Стадія 1. 2-(4-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутил)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду (1R,5S)-8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану і 2-(4-бромбутил)ізоіндолін-1,3-діону (ACS Med. Chem. Lett., 2016, 7(3):245-249) згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (dd, $J=5,4$, 3,1 Гц, 2H), 7,74 (dd, $J=5,4$, 3,0 Гц, 2H), 4,39 - 4,21 (m, 2H), 3,72 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,43 - 2,21 (m, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 3H), 1,74 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,58 - 1,40 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 315,40 ($\text{M}+\text{H}^+$)
- Стадія 2. 4-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-1-амін. Синтезували з 2-(4-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутил)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,26 (dd, $J=4,6$, 2,3 Гц, 2H), 2,79 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 6H), 1,90 (dd, $J=9,3$, 2,0 Гц, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 185,51 ($\text{M}+\text{H}^+$)
- Синтез 3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 12)

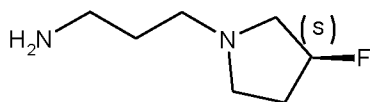


- Стадія 1. 2-(3-(4-Фторпіперидин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду 4-фторпіперидину і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 4,69 - 4,44 (m, 1H), 3,78 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,63 - 2,48 (m, 2H), 2,43 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,89 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 4H). LCMS: маса/заряд = 290,59 ($\text{M}+\text{H}^+$)
- Стадія 2. 3-(4-Фторпіперидин-1-іл)пропан-1-амін. Синтезували з 2-(3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,69 (dt, $J=50,5$, 4,4 Гц, 1H), 2,77 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,59 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 4H). LCMS: маса/заряд = 160,28 ($\text{M}+\text{H}^+$)
- Синтез (R)-3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 13)



- Стадія 1. (R)-2-(3-(3-Фторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду (R)-3-фторпіролідину і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,40 (td, $J=8,4$, 6,2 Гц, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (t, $J=6,8$ Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 277,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)
- Стадія 2. (R)-3-(3-Фторпіролідин-1-іл)пропан-1-амін. Синтезували з (R)-2-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,15 - 5,06 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,69 (dq, $J=8,1$, 6,8 Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 147,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

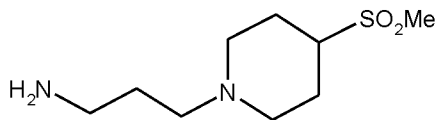
Синтез (S)-3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 14)



Стадія 1. (S)-2-(3-(3-Фторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду (S)-3-фторпіролідину і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (t, $J=6,8$ Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 277,2 (M+H) $^+$

Стадія 2. (S)-3-(3-Фторпіролідин-1-іл)пропан-1-амін. Синтезували із (S)-2-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,15 - 5,06 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 147,3 (M+H) $^+$

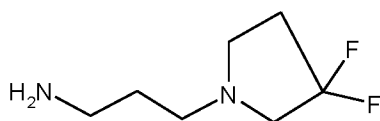
Синтез 3-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 15)



Стадія 1. 2-(3-(4-(Метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду 4-(метилсульфоніл)піперидину і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 - 7,82 (m, 4H), 4,11 - 3,95 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 5H), 2,32 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,93 - 1,66 (m, 6H), 1,36 - 1,07 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 351,34 (M+H) $^+$

Стадія 2. 3-(4-(Метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропан-1-амін. Синтезували з 2-(3-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,05 - 2,86 (m, 6H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,31 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,09 - 1,82 (m, 4H), 1,63 - 1,44 (m, 4H); LCMS: маса/заряд = 221,45 (M+H) $^+$

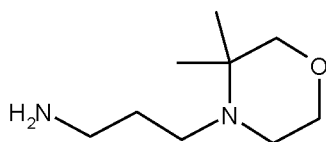
Синтез 3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 16)



Стадія 1. 2-(3-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з гідрохлориду 3,3-дифторпіролідину і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 3,80 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,58 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,16 (dq, $J=14,7$, 7,2 Гц, 2H), 1,88 (p, $J=6,9$ Гц, 2H); LCMS: маса/заряд = 295,21 (M+H) $^+$

Стадія 2. 3-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)пропан-1-амін. Синтезували з 2-(3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,91 (t, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 4H), 2,55 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H).

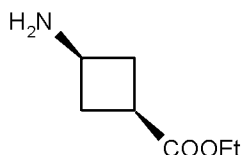
Синтез 3-(3,3-диметилморфоліно)пропан-1-аміну (пром. спол. 17)



Стадія 1. 2-(3-(3,3-Диметилморфоліно)пропіл)ізоіндолін-1,3-діон. Синтезували з 3,3-диметилморфоліну (Eur. J. Org. Chem., 2011, 17:3156-3164) і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 1 пром. спол. 9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,77 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,41 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,57 (p, J=6,8 Гц, 2H), 1,01 (s, 6H); LCMS: маса/заряд = 303,1 (M+H)⁺

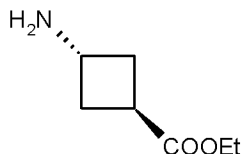
Стадія 2. 3-(3,3-Диметилморфоліно)пропан-1-амін. Синтезували з 2-(3-(3,3-диметилморфоліно)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,77 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,41 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,57 (p, J=6,8 Гц, 2H), 1,01 (s, 6H); LCMS: маса/заряд = 172,95 (M+H)⁺

Синтез етил-(1S,3S)-3-аміноциклобутан-1-карбоксилату (пром. спол. 18)



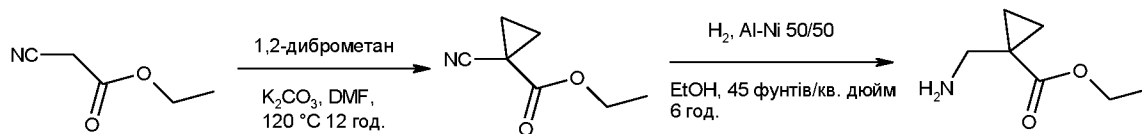
Синтезували з етил-(1R,3R)-3-гідроксициклобутан-1-карбоксилату згідно з процедурою, описаною у WO2016/115090A1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,47 - 3,29 (m, 1H), 2,67 (tdd, J=9,4, 8,5, 7,1 Гц, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 4H).

Синтез етил-(1R,3R)-3-аміноциклобутан-1-карбоксилату (пром. спол. 19)



Синтезували з етил-(1S,3S)-3-гідроксициклобутан-1-карбоксилату згідно з процедурою, описаною у WO2016/115090A1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,08 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (dtd, J=7,9, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,10 (tdd, J=9,8, 6,9, 2,7 Гц, 2H), 1,19 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Синтез етил-1-ціаноциклопропан-1-карбоксилату (пром. спол. 20)



Стадія 1. Синтез етил-1-ціаноциклопропан-1-карбоксилату

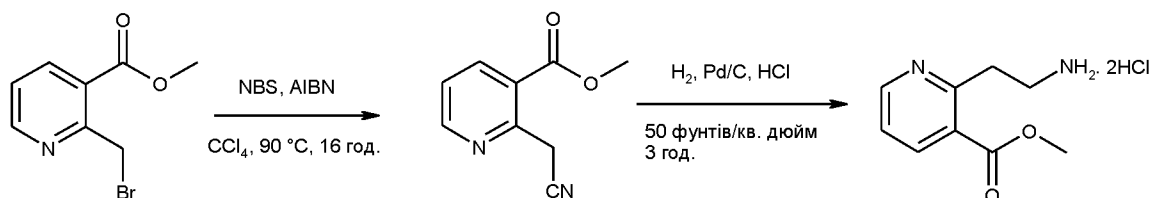
1,2-Диброметан (19,93 г, 106 ммоль) розчиняли в DMF (30 мл) й охолоджували до 0 °С. Додавали етил-2-ціаноацетат (10 г, 88 ммоль), K₂CO₃ (61,1 г, 442 ммоль) й одержану жовту завись перемішували протягом 12 год. при 120 °С. Одержану суміш екстрагували двічі за допомогою етилацетату й об'єднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного матеріалу. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,27 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,68 (dd, J=3,8, 3,1 Гц, 2H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 2. Синтез етил-1-(амінометил)циклопропан-1-карбоксилату

До розчину етил-1-ціаноциклопропан-1-карбоксилату (1,0 г, 7,19 ммоль) в етанолі (об'єм: 50 мл) додавали каталізатор алюміній-нікель, сплав типу Ренея, порошок Al-Ni 50/50 (0,630 г,

7,19 ммоль) (промивали етанолом декілька разів) і перемішували під тиском H_2 (45 фунтів/кв. дюйм) у змішувачі Парра протягом 6 год. Фільтрували реакційну суміш через шар целіту та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який застосовували як такий. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 4,06 (dq, $J=12,1$, 7,1 Гц, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 1,18 (q, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,09 (h, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,04 (q, $J=3,8$ Гц, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 1H), 0,81 (q, $J=3,8$ Гц, 1H); LCMS: маса/заряд = 144,2 ($M+H$)⁺

Синтез дигідрохлориду метил-2-(2-аміноетил)нікотинату (пром. спол. 21)



Стадія 1. Метил-2-(бромметил)нікотинат

Перемішували розчин метил-2-метилнікотинату (4,5 г, 29,8 ммоль), NBS (6,36 г, 35,7 ммоль), AIBN (0,49 г, 2,98 ммоль) у 50 мл тетрачлорметану при 90 °C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Після охолодження реакційну суміш розбавляли за допомогою 25 мл води і водний шар екстрагували дихлорметаном (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом й одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням 18-20 % етилацетату в гексані з одержанням необхідного продукту у вигляді метил-2-(бромметил)нікотинату (вихід = 3,2 г, 47 %). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (dd, $J=4,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,30 (dd, $J=7,9$, 1,8 Гц, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

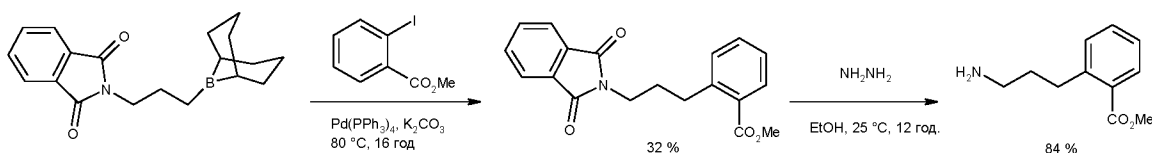
Стадія 2. Метил-2-(ціанометил)нікотинат

До перемішаного розчину метил-2-(бромметил)нікотинату (3,0 г, 13,04 ммоль) у 50 мл ацетонітрилу, охолодженого до 0-5 °C, додавали TBAF (5,11 г, 19,56 ммоль) і TMS-CN (2,59 г, 26,1 ммоль) і перемішували при 25-30 °C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакційну суміш розбавляли за допомогою 25 мл води і водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом й одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням 20-40 % етилацетату в гексані з одержанням необхідного метил-2-(ціанометил)нікотинату (вихід = 1,6 г, 70 %). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,78 (dd, $J=4,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,37 (dd, $J=7,9$, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 4,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Стадія 3. Дигідрохлорид метил-2-(2-аміноетил)нікотинату

У реакторі змішувача Парра до перемішаного розчину метил-2-(ціанометил)нікотинату (0,50 г, 2,84 ммоль) у суміші метанол: DCM (об'єм: 30 мл, співвідношення: 3:1) додавали Pd/C (0,302 г, 0,284 ммоль) і HCl (0,35 мл, 4,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували під тиском водню 50 фунтів/кв. дюйм протягом 3 год. у змішувачі Парра. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та шар целіту промивали надлишком MeOH. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням дигідрохлориду метил-2-(2-аміноетил)нікотинату (вихід = 0,5 г, 81 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,79 - 8,71 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 3H).

Синтез метил-2-(3-амінопропіл)бензоату (пром. спол. 22)



Стадія 1. Синтез метил-2-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)бензоату

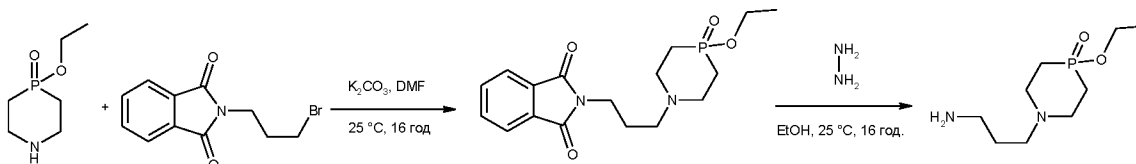
Метил-2-йодбензоат (3,00 г, 11,45 ммоль) розчиняли в 20 мл DMF і розчин дегазували шляхом пропускання азоту. У нього додавали розчин 2-(3-(9-борабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону (3,54 г, 11,45 ммоль) (синтезували, як в Angewandte Chemie, International Edition, 46(40), 7671-7673; 2007) у 30 мл THF із наступним додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,66 г, 0,57 ммоль) і дегазованого розчину 3 M K_2CO_3 у 15 мл води. Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 16 год., після чого її розбавляли

етилацетатом та органічний шар промивали сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і неочищений продукт очищали на колонці (вихід = 1,2 г, 32 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,42 (td, $J=7,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H); LCMS: маса/заряд = 323,84 (M+H)⁺

Стадія 2. Синтез метил-2-(3-амінопропіл)бензоату

Синтезували з метил-2-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)бензоату, одержаного на стадії 1, згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 2 пром. спол. 9 (вихід = 150 мг, 84 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,78 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H); GCMS: маса/заряд = 193,14 (M)⁺

Синтез 2-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону (пром. спол. 23)



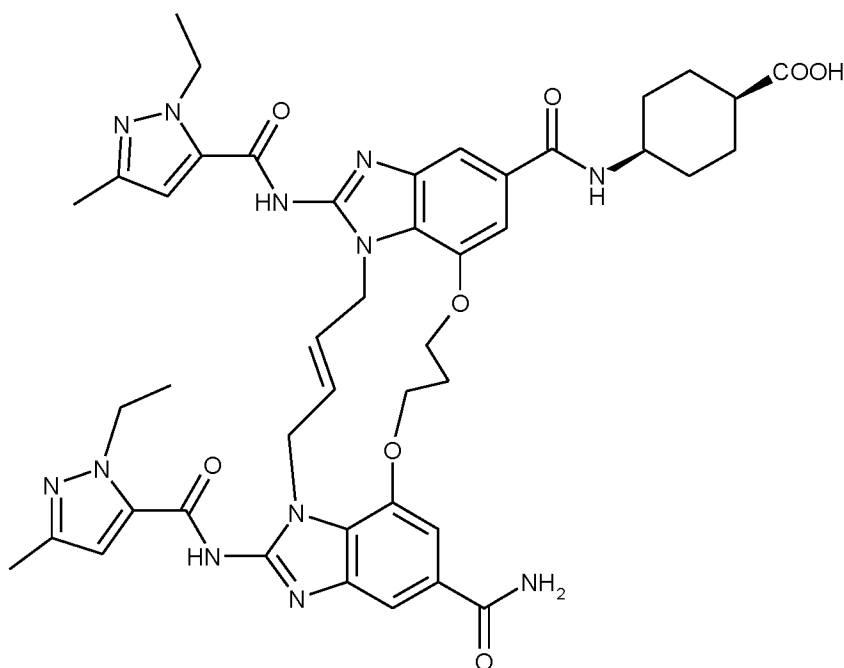
Стадія 1. Синтез 2-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону

До розчину 4-етокси-1,4-азафосфінан-4-оксиду (1,50 г, 9,19 ммоль) (одержаний згідно з процедурою, описаною у WO 2008090570) у 25 мл DMF додавали карбонат калію (3,18 г, 22,98 ммоль) і 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діон (3,20 г, 11,95 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакцію відстежували за допомогою TLC. Після повного перетворення реакційну суміш концентрували з видаленням DMF та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням 0-5 % метанолу в DCM з одержанням 2-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону (вихід = 2,1 г, 65 %). LCMS: 351,2 (M+H)⁺

Стадія 2. Синтез 1-(3-амінопропіл)-4-етокси-1,4-азафосфінан-4-оксиду

До розчину 2-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону (2,100 г, 5,99 ммоль) у 30 мл етанолу по краплях додавали моногідрат гідрозину (1,78 мл, 36,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Одержану тверду речовину фільтрували через лійку Бюхнера і фільтрат концентрували з одержанням 1-(3-амінопропіл)-4-етокси-1,4-азафосфінан-4-оксиду (1,1 г, 4,99 ммоль, вихід 83 %). LCMS: маса/заряд = 221,4 (M+H)⁺

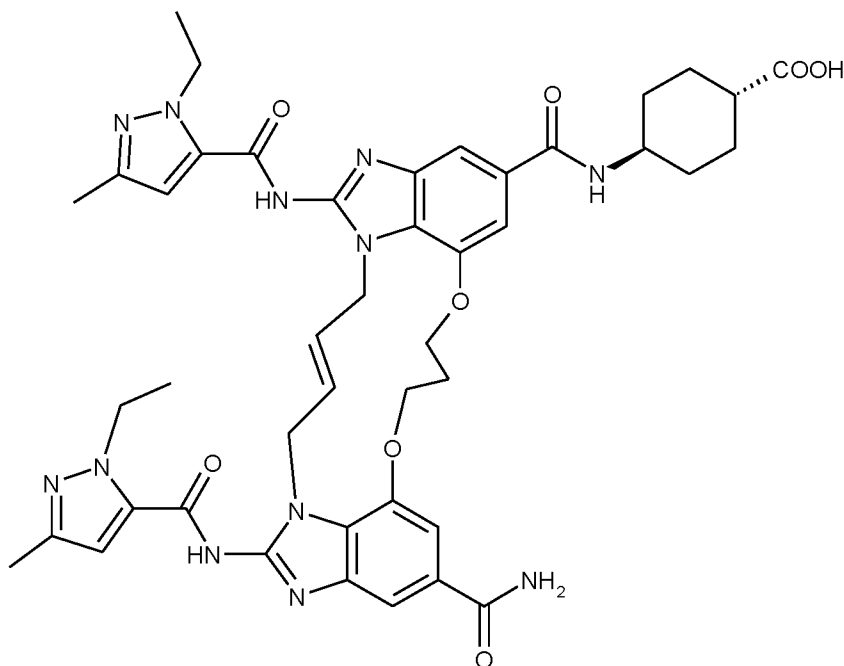
Приклад 1. (1S,4S)-4-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота (сполука 1)



(E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбонову
 5 кислоту (проміжну сполуку 1) (0,25 г, 0,33 ммоль) і гідрохлорид метил-(1s, 4s)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату (0,08 г, 0,42 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF. Додавали TBUTU (0,17 г, 0,53 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,35 мл, 2,00 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження
 10 продукту. Осад фільтрували і промивали водою та неочищений продукт застосовували як такий на наступній стадії. LCMS: маса/заряд = 889,19 (M+H)⁺

Потім метиловий естер (0,12 г, 0,14 ммоль) піддавали естерному гідролізу шляхом розчинення в 25 мл суміші THF-MeOH-H₂O (2:2:1) із наступним додаванням LiOH (34 мг, 0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі та леткі речовини концентрували з наступним додаванням 2 н. HCl, одержуючи в результаті осадження
 15 продукту кислоти. Осад фільтрували і промивали водою й очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини. (Вихід = 30 мг, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,29 - 8,16 (m, 2H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 - 5,46 (m, 2H), 4,88 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,48 - 4,37 (m, 4H), 4,21 - 4,00 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 4H), 1,26 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 875,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 98,19 %.

Приклад 2. Натрієва сіль (1R,4R)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-
 25 cd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 2)



Синтезували з проміжної сполуки 1 і гідрохлориду метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1.

5 Альтернативно сполучення також проводили шляхом застосування різних зв'язувальних речовин із наступною вказаною нижче процедурою.

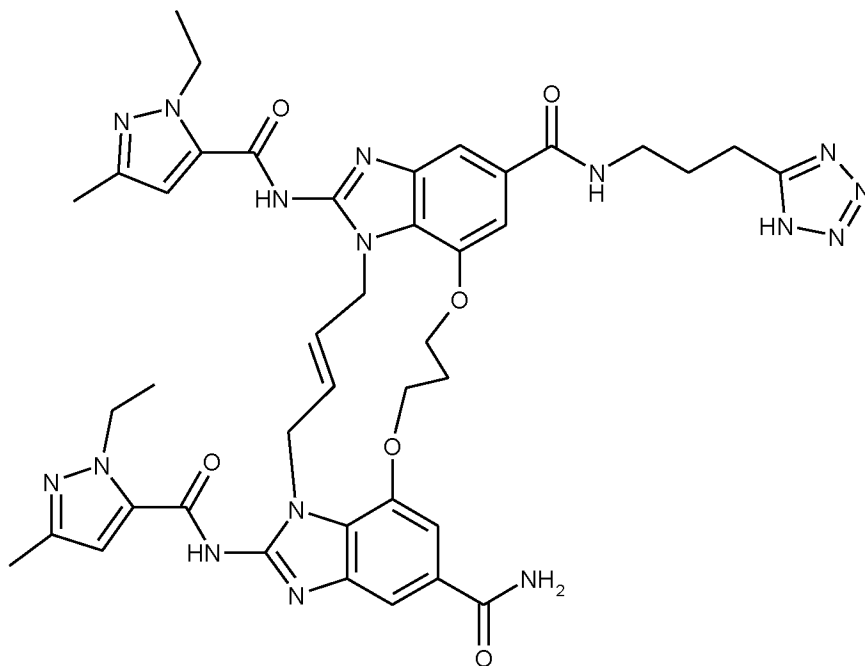
(E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонову кислоту (проміжну сполуку 1) (19 г, 25,3 ммоль) і гідрохлорид метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату (6,38 г, 32,9 ммоль) розчиняли в 150 мл DMSO. HOBt (11,64 г, 76 ммоль) та EDC (19,43 г, 101 ммоль) додавали в суміш із наступним додаванням DIPEA (31,0 мл, 177 ммоль) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Після завершення реакції, як відстежували за допомогою LCMS, суміш виливали у воду з перемішуванням, одержуючи в результаті осадження неочищеного продукту у вигляді твердої речовини, яку промивали ацетонітрилом, потім діетиловим етером і висушували. Неочищений продукт очищали на колонці з видаленням полярних домішок із наступною обробкою розчинником після суспендування в 1 л THF-MeOH (1:1) і нагрівання до 70°C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину фільтрували з одержанням очищеного продукту (вихід = 15 г, 67 %).

20 Потім метиловий естер (15 г, 16,87 ммоль) піддавали естерному гідролізу шляхом розчинення в 325 мл суміші THF-MeOH-H₂O (2:2:1) із наступним додаванням LiOH (5,67 г, 135 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі та леткі речовини концентрували з наступним додаванням 2 н. HCl, одержуючи в результаті осадження продукту кислоти. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини. (Вихід = 13 г, 88 %).

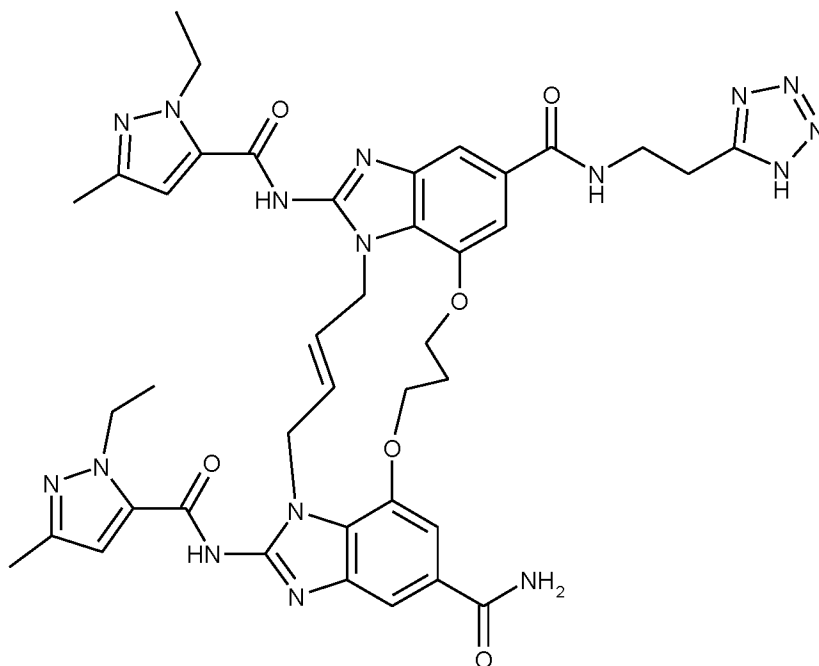
25 Кислоту (11,7 г, 13,37 ммоль) потім перетворювали на її натрієву сіль шляхом її суспендування в 300 мл метанолу та додавання бікарбонату натрію (1,11 г, 13,24 ммоль), розчиненого в 60 мл води. Неоднорідну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год., до цього часу суспензія очищалась до стану молочно-білого розчину. Леткі речовини концентрували і залишок ліофілізували з одержанням натрієвої солі вказаної в заголовку сполуки (вихід = 11 г, 92 %).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (brs, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (brs, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,56 - 5,38 (m, 2H), 4,88 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 4H), 1,43 - 1,32 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 875,18 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,02 %.

Приклад 3. Натрієва сіль (E)-N-(3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 3)

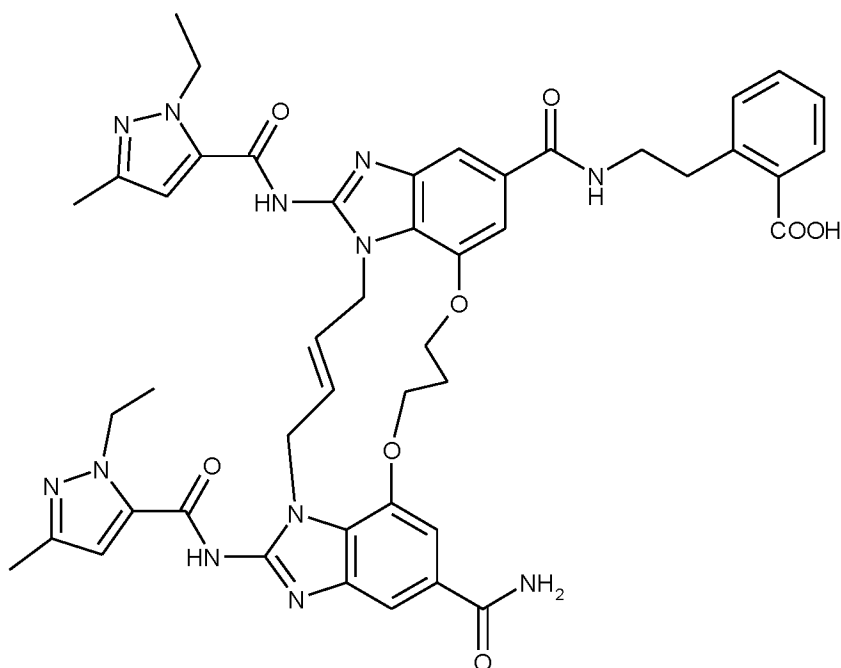


- 5 (Е)-12-Карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4-карбонову кислоту (проміжну сполуку 1) (0,35 г, 0,47 ммоль) і 3-(1Н-тетразол-5-іл)пропан-1-амін (синтезували, як у Synth. Commun., 2000, 30(9), 1587-1591) (0,16 г, 1,35 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF. Додавали TBTU (0,22 г, 0,7 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,33 мл, 1,86 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі.
- 10 Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням чистого продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини. Виділену сполуку потім перетворювали на її натрієву сіль, як указано в прикладі 2 (вихід = 72 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (brs, 1H), 9,04 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (brs, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,58 - 5,34 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,57 - 4,50 (m, 6H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,75 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,26 (t, J=6,5 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 858,93 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,74 %.
- 15 Приклад 4. (Е)-N-(2-(1Н-Тетразол-5-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 4)
- 20



(E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонову
 5 кислоту (проміжну сполуку 1) (0,35 г, 0,47 ммоль) і 2-(1H-тетразол-5-іл)етан-1-амін (0,16 г, 1,4 ммоль) (пром. спол. 2) розчиняли в 10 мл DMF. Додавали TBTU (0,22 г, 0,7 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,33 мл, 1,86 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням чистого продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (вихід = 35 мг, 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (brs, 2H), 8,67 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,53 (m, 4H), 4,42 (q, J=6,0 Гц, 4H), 3,65 (q, J=6,7 Гц, 3H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,29 - 1,23 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 845,05 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,78 %.

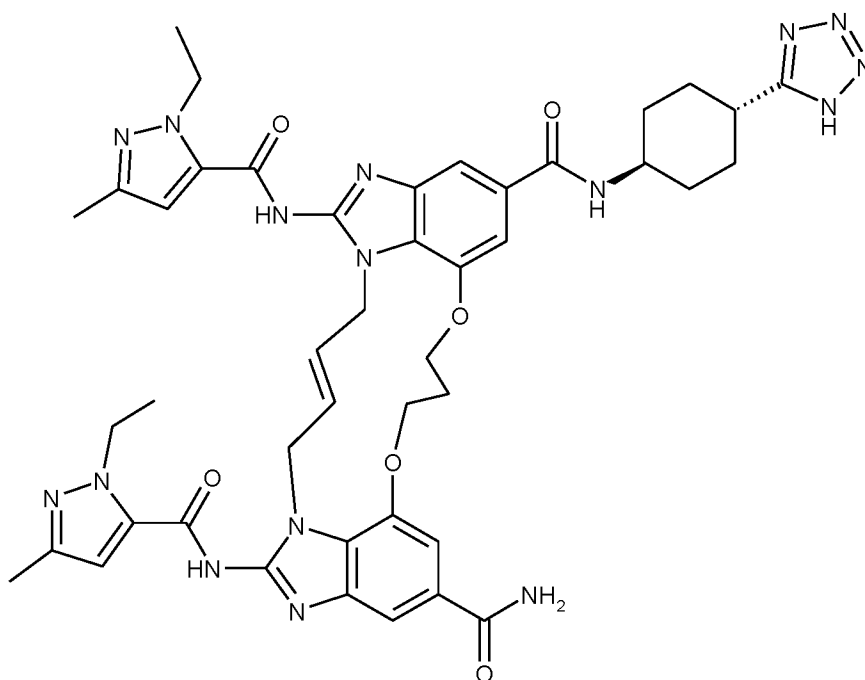
Приклад 5. Натрієва сіль (E)-2-(2-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)бензойної кислоти (сполука 5)



(E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбонову кислоту (проміжну сполуку 1) (4,2 г, 5,60 ммоль) і гідрохлорид метил-2-(2-аміноетил)бензоату (синтезований, як описано в *Angewandte Chemie, International Edition*, 56(43), 13351-13355; 2017) (1,81 г, 8,40 ммоль) розчиняли в 20 мл DMF. Додавали TBUTU (5,40 г, 16,80 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (3,91 мл, 22,41 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням проміжної сполуки, що являла собою метиловий естер (вихід = 1,1 г, 22 %). LCMS: маса/заряд = 911,06 (M+H)⁺

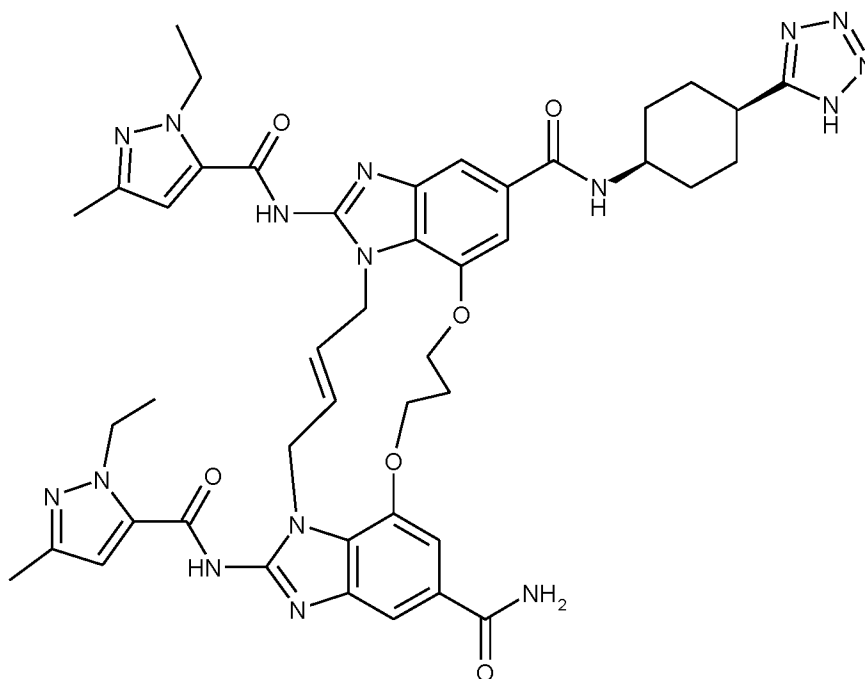
Потім метиловий естер (1,05 г, 1,15 ммоль) піддавали естерному гідролізу шляхом розчинення в 45 мл суміші THF-MeOH-H₂O (3:3:1) із наступним додаванням LiOH (0,193 г, 8,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі та леткі речовини концентрували з наступним додаванням 2 н. HCl, одержуючи в результаті осадження продукту кислоти. Осад фільтрували і промивали водою з одержанням кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,99 г, 96 %) і перетворювали на його натрієву сіль згідно з процедурою, як указано в прикладі 2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,81 (brs, 2H), 11,45 (brs, 1H), 8,32 (brs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (brs, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,50 (brs, 2H), 4,87 (brs, 4H), 4,56 - 4,42 (m, 8H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,7 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 897,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,04 %.

Приклад 6. Натрієва сіль (E)-N-((1R,4R)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 6)



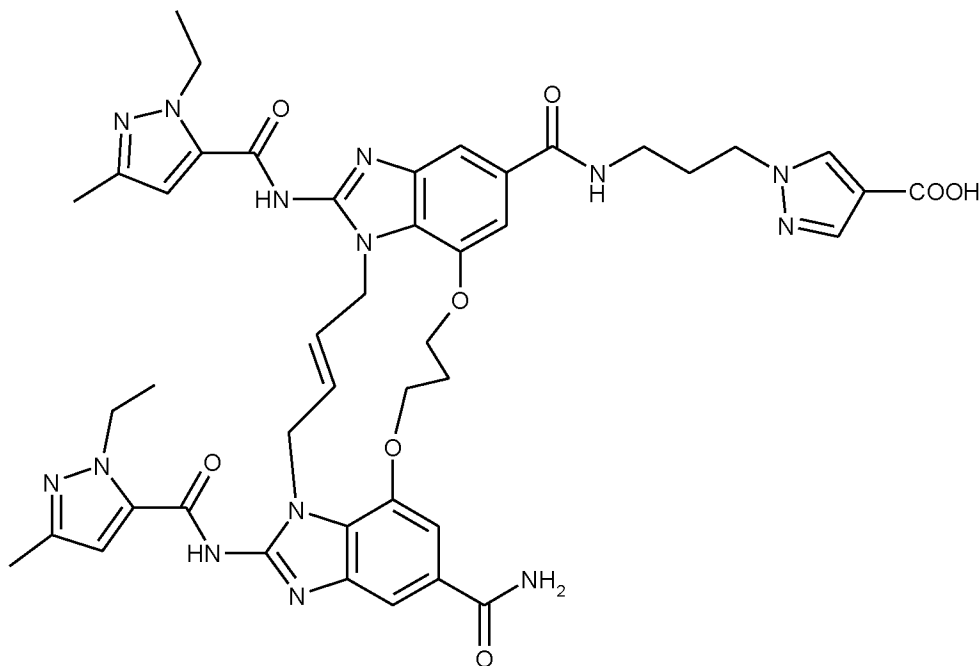
Синтезували з проміжної сполуки 1 і трифторацетату (1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3a) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1, і перетворювали на його натрієву сіль згідно з процедурою, як вказано в прикладі 2.
 5 (Вихід = 60 мг, 14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,89 (brs, 2H), 8,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (d, $J=7,3$ Гц, 4H), 4,44 (d, $J=5,3$ Гц, 4H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 2,98 (t, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 4H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 6H.); LCMS: маса/заряд = 899,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; чистота згідно з HPLC: 99,22 %.

Приклад 7. (E)-N-((1S,4S)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 7)
 15



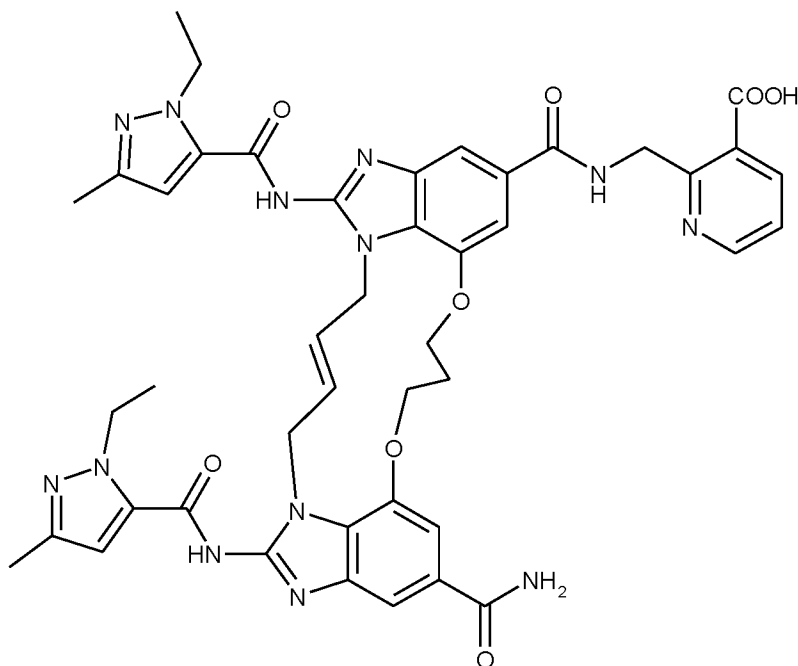
Синтезували з проміжної сполуки 1 і трифторацетату (1S,4S)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 4) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1. (Вихід = 15 мг, 8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (brs, 2H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,47 (d, J=1,9 Гц, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,52 (d, J=7,4 Гц, 4H), 4,41 (dt, J=11,5, 5,5 Гц, 4H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 899,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 98,38 %.

Приклад 8. Натрієва сіль (E)-1-(3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 8)



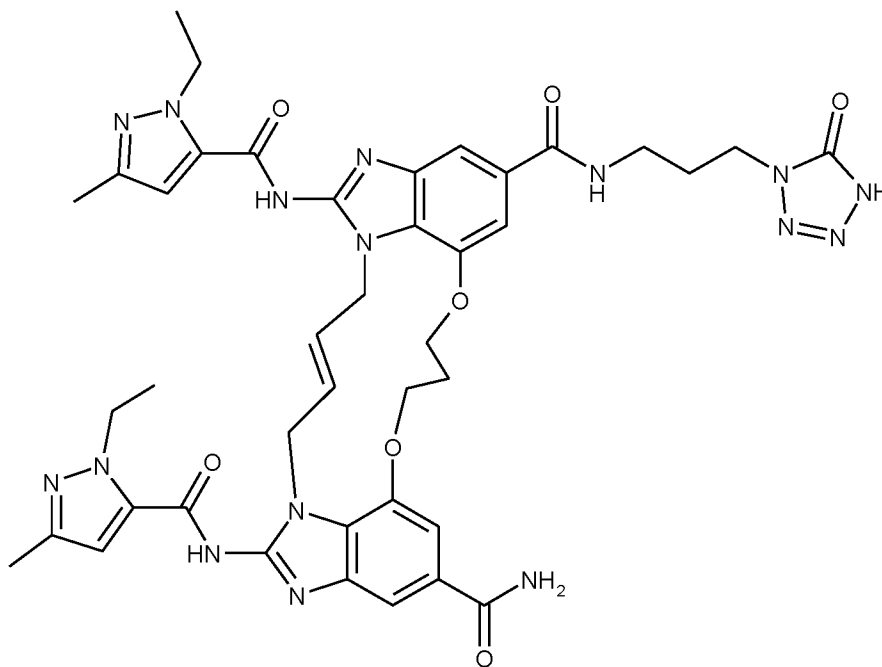
Синтезували з проміжної сполуки 1 і етил-1-(3-амінопропіл)-1H-піразол-4-карбоксилату (пром. спол. 5) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1, і перетворювали на її натрієву сіль згідно з процедурою, як указано в прикладі 2. (Вихід = 650 мг, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (brs, 2H), 8,55 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (q, J=4,9 Гц, 4H), 4,22 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 901,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,36 %.

Приклад 9. (E)-2-((4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)метил)нікотинава кислота (сполука 9)



Синтезували з проміжної сполуки 1 і гідрохлориду метил-2-(амінометил)нікотинату (пром. спол. 6) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1 (вихід = 12 мг, 5,2 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,21 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,56 (d, J=13,1 Гц, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,92 (d, J=18,5 Гц, 6H), 4,54 (d, J=7,4 Гц, 4H), 4,44 (s, 4H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,28 - 1,20 (m, 6H). LCMS: маса/заряд = 883,93 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,04 %.

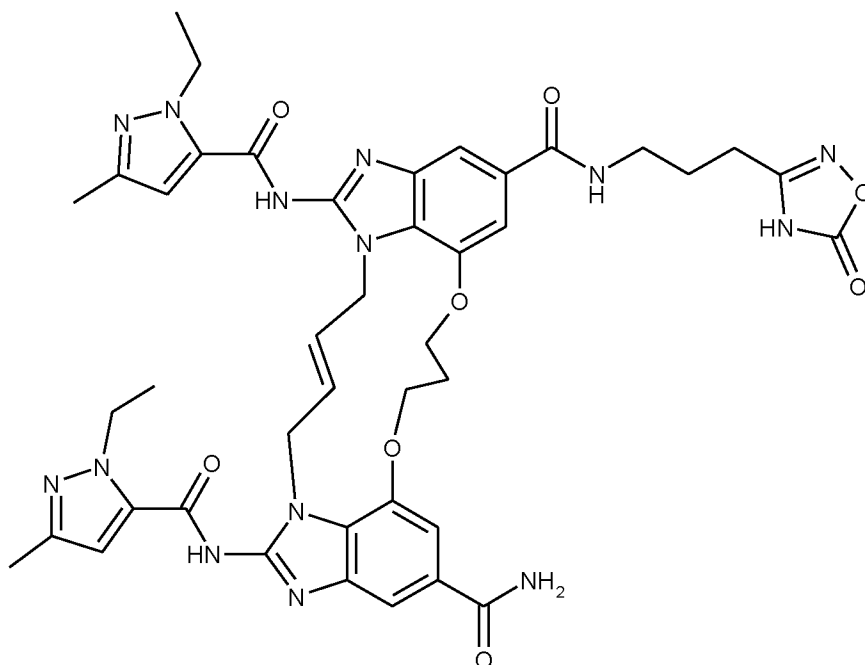
Приклад 10. (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетрааза[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 10)



Синтезували з проміжної сполуки 1 і 1-(3-амінопропіл)-1,4-дигідро-5H-тетразол-5-ону (пром. спол. 7) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1 (вихід = 16 мг, 8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (brs, 2H), 8,62 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s,

1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (t, J=5,2 Гц, 4H), 3,94 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,99 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 875,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,70 %.

- 5 Приклад 11. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 11)



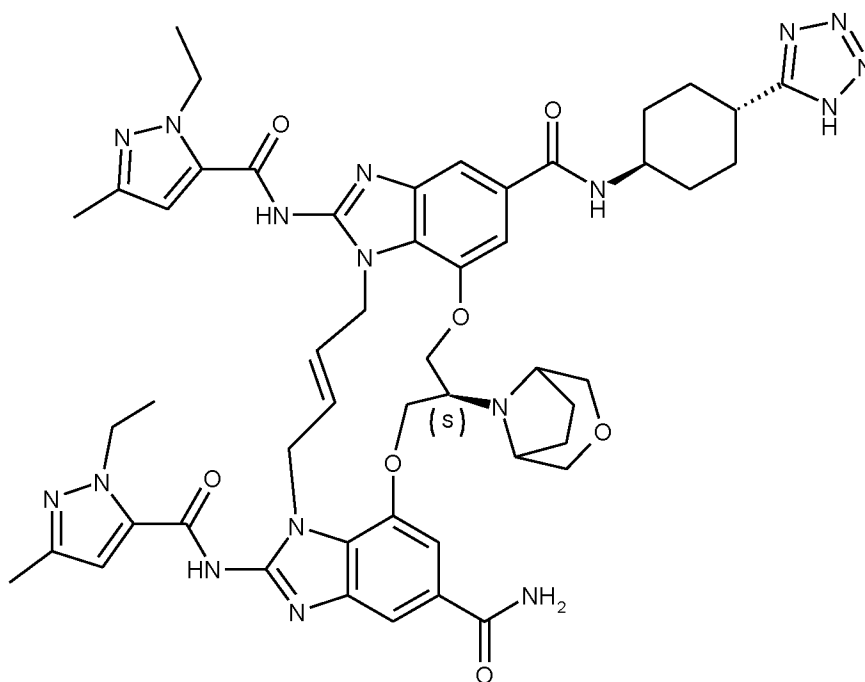
10

Синтезували з проміжної сполуки 1 і 3-(3-амінопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону (пром. спол. 8) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 1 (вихід = 12 мг, 7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (brs, 2H), 8,63 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,54 (t, J=7,3 Гц, 4H), 4,44 (brs, 4H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 875,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 97,09 %.

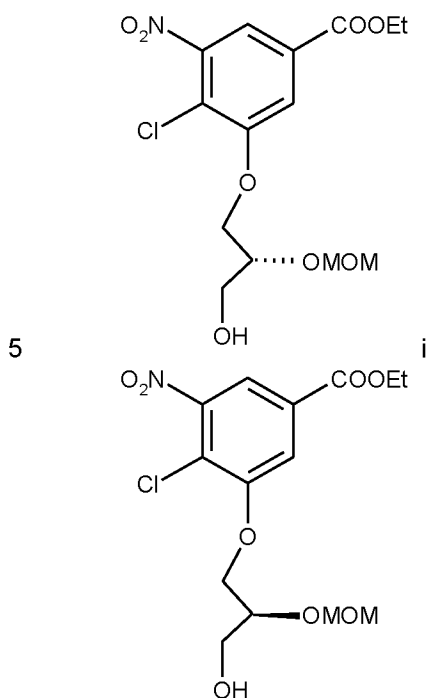
15

Приклад 12. Натрієва сіль (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 12)

20



Стадія 1. Синтез етил-4-хлор-3-(3-гідрокси-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоату



До охолодженого розчину етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (50 г, 204 ммоль), 2-(метоксиметокси)пропан-1,3-діолу (55,4 г, 407 ммоль), трифенілфосфіну (107 г, 407 ммоль) у THF (400 мл) по краплях додавали DIAD (79 мл, 407 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного матеріалу. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням необхідного продукту у вигляді суміші енантіомерів. Крім того, енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC у вигляді піка 1 (RT: 6,47) і піка 2 (RT: 7,22) шляхом застосування Chiral Pak IG 30 × 250 мм, 5 мкм.

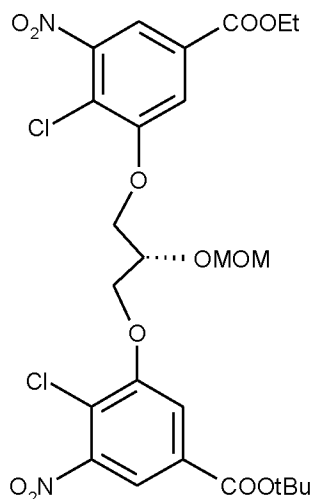
Пік 1. Етил-4-хлор-3-(3-гідрокси-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоат (енантіомер 1, 15,5 г, 36,9 %)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 2H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (dd, J=12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=12,0, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд 362 [M+H]⁺

Пік 2. Етил-4-хлор-3-(3-гідрокси-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоат (енантіомер 2, 12,6 г, 29,5 %)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 2H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (dd, J=12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=12,0, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд 362 [M+H]⁺

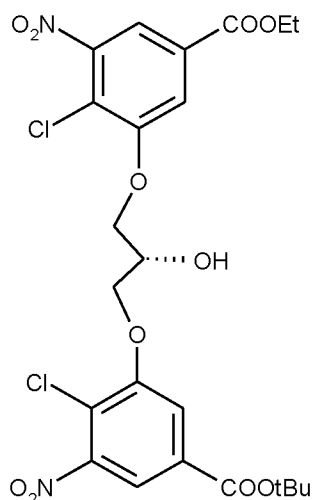
Стадія 2. Синтез трет-бутил-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоату



До охолоджуваного розчину трет-бутил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (7,52 г, 27,5 ммоль), етил-4-хлор-3-(3-гідрокси-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоату (енантіомер 1 стадії 1, 10,0 г, 27,5 ммоль), трифенілфосфіну (10,82 г, 41,2 ммоль) у THF (200 мл) по краплях додавали DIAD (10,69 мл, 55,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням необхідного продукту (8,89 г, вихід: 70,2 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,49 (dd, J=10,4, 5,6 Гц, 2H), 4,43 (q, J=4,4 Гц, 1H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 3. Синтез трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоату



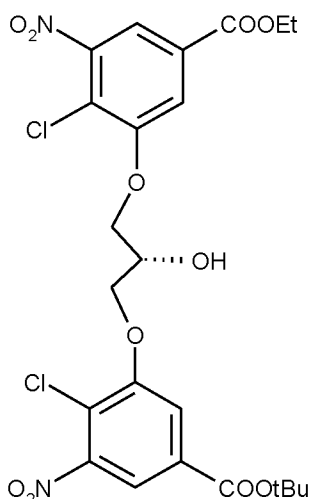
До охолоджуваного розчину трет-бутил-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-

нітрофенокси)-2-(метоксиметокси)пропокси)-5-нітробензоату (стадія 2, 12 г, 19,37 ммоль), тетрабромметану (1,285 г, 3,87 ммоль) додавали трифенілфосфін (1,016 г, 3,87 ммоль) у дихлоретані (200 мл) і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 4 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували й очищали за допомогою

5 колонкової хроматографії з одержанням необхідного продукту (7,99 г, вихід: 72,4 %).
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,60 (q, J=5,1 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 6H), 1,63 (s, 9H), 1,44 (t, J=7,2 Гц, 3H).

10 Підтвердження абсолютної стереохімії для трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоату шляхом його синтезу із (S)-оксиран-2-ілметанолу

Синтез трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоату



15 До охолодженого розчину етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (2,0 г, 8,14 ммоль), (S)-оксиран-2-ілметанолу (0,603 г, 8,14 ммоль), трифенілфосфіну (4,27 г, 16,29 ммоль) у THF (150 мл) по краплях додавали DIAD (3,17 мл, 16,29 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували з одержанням неочищеного матеріалу. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням етил-(R)-4-хлор-3-нітро-5-(оксиран-2-ілметокси)бензоату (1,4 г, вихід: 57 %).

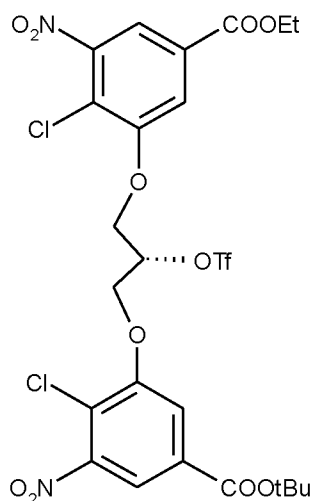
20 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,2, 2,6 Гц, 1H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,16 (dd, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 2,99 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2,89 (dd, J=4,8, 2,6 Гц, 1H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H).

25 До розчину трет-бутил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (1,524 г, 5,57 ммоль), етил-(R)-4-хлор-3-нітро-5-(оксиран-2-ілметокси)бензоату (1,4 г, 4,64 ммоль) додавали 2,6-лутидин (1,622 мл, 13,92 ммоль) в IPA об'ємом 100 мл і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 12 год. у герметичній пробірці. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоату (2,2 г, вихід: 75 %).

30 Абсолютну стереохімію продукту зі стадії 3 підтверджували за допомогою проведення хіральної HPLC з цим продуктом (трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоатом), що стосується обох продуктів, RT в хіральній HPLC (Chiral Pak IG 30 × 250 мм, 5 мкм) був однаковим (RT: 9,99), при цьому RT його (R) енантіомера становив 11,13.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,60 (q, J=5,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 6H), 1,63 (s, 9H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 3H).

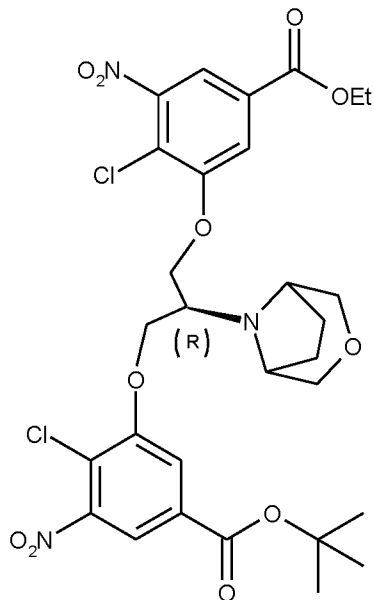
Стадія 4. Синтез трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)пропокси)-5-нітробензоату



До охолодженого розчину трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-гідроксипропокси)-5-нітробензоату (стадія 3, 8,0 г, 13,90 ммоль), 2,6-лутидину (5,96 г, 55,6 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали трифлатний ангідрид (7,85 г, 27,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 4 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її розбавляли дихлорметаном, гасили за допомогою 1 н. HCl, обидва шари розділяли, органічний шар промивали водою та концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії (9,8 г, вихід: 98 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,63 (q, J=4,7 Гц, 1H), 4,67 (t, J=5,3 Гц, 4H), 4,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 5. Синтез трет-бутил-3-((2R)-2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)пропокси)-4-хлор-5-нітробензоату



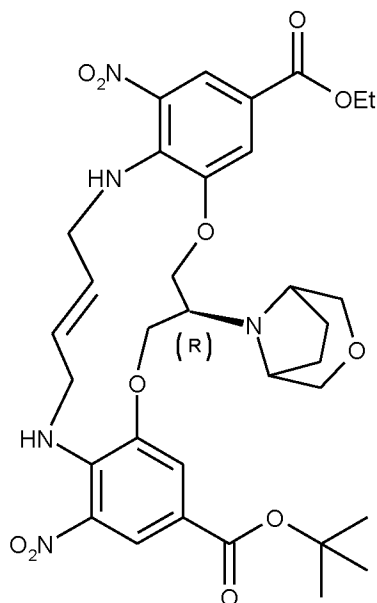
До охолодженого розчину гідрохлориду (1R,5S)-3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану (4,15 г, 27,7 ммоль) у THF (100 мл) додавали триетиламін (7,72 мл, 55,4 ммоль) і перемішували протягом 30 хв. при 0 °С і потім додавали трет-бутил-(S)-4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)пропокси)-5-нітробензоат (стадія 4, 9,8 г, 13,85 ммоль) і перемішували за такої самої температури протягом 12 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням необхідної сполуки (6,5 г, вихід: 70,6 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,44 (q, J=7,2 Гц, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,06 (s,

4H), 1,62 (s, 9H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд 669,97 [M+H]⁺

Стадія 6. Синтез 3-(трет-бутил)-11-етил-(7R,E)-1,13-діаміно-7-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату

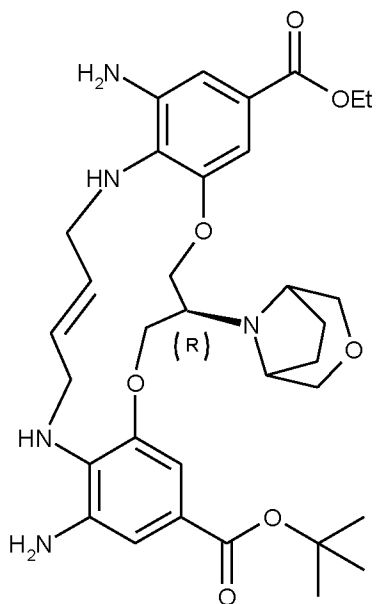
5



До розчину трет-бутил-3-((2R)-2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-(2-хлор-5-(етоксикарбоніл)-3-нітрофенокси)пропокси)-4-хлор-5-нітробензоату (стадія 5, 6,5 г, 9,69 ммоль) в етанолі (80 мл) у герметичній пробірці додавали дигідрохлорид (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну (2,159 г, 13,57 ммоль) і DIPEA (13,55 мл, 78 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 105 °С протягом 24 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення її охолоджували до кімнатної температури й одержану тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням неочищеного матеріалу у вигляді необхідного продукту (5,96 г, вихід: 89,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J=2,0 Гц, 2H), 7,55 (d, J=1,9 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,37 (q, J=6,1, 5,5 Гц, 4H), 4,29 (q, J=7,1 Гц, 5H), 4,18 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,77 (dd, J=9,8, 5,5 Гц, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 1,95 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,82 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS: маса/заряд 684,27 [M+H]⁺

Стадія 7. Синтез 3-(трет-бутил)-11-етил-(7R,E)-1,13-діаміно-7-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату

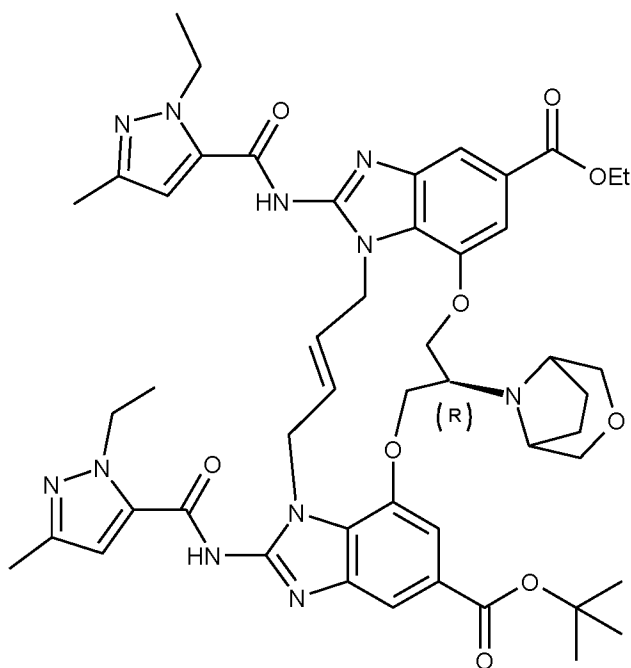


До перемішуваної суспензії 3-(трет-бутил)-11-етил-(7R,E)-1,13-діаміно-7-(3-окса-8-

- 5 дибензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 6, 6,0 г, 8,78 ммоль) у THF (75 мл) та етанолі (75 мл) додавали дитіоніт натрію (15,28 г, 88 ммоль) (розчин у 50 мл води) при 0 °С. Додавали гідроксид амонію (27,3 мл, 176 ммоль) за такої самої температури. Реакційну суміш нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 3 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Тверду речовину відфільтровували й органічні розчинники
- 10 видаляли з вихідного розчину під вакуумом. Воду додавали (20 мл) та екстрагували за допомогою 10 % метанолу в етилацетаті (3 рази). Органічний шар висушували за допомогою сульфату натрію та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Тверду речовину промивали в етері з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,1 г, вихід: 93,2 %).

LCMS: маса/заряд 624,09 [M+H]⁺

- 15 Стадія 8. Синтез 12-(трет-бутил)-4-етил-(8R,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилату

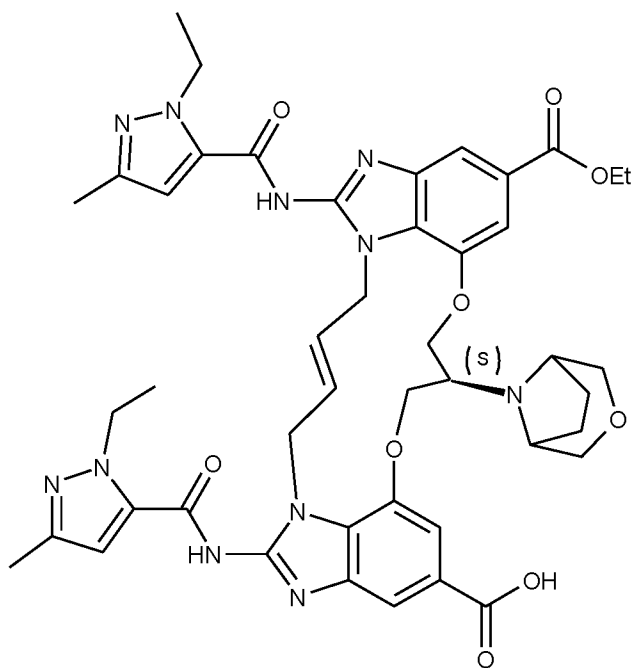


До перемішаного розчину 3-(трет-бутил)-11-етил-(7R,E)-1,13-діаміно-7-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-дибензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 7, 5,1 г, 8,18 ммоль) у DMF (об'єм: 50 мл) додавали ізотіоціанат 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбонілу (2,87 г, 14,72 ммоль) в 1 мл DMF при 0 °C і перемішували протягом 30 хв., далі додавали EDC (6,27 г, 32,7 ммоль) і триетиламін (9,12 мл, 65,4 ммоль) при 0 °C і перемішували протягом 16 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Після завершення суміш концентрували за зниженого тиску, додавали воду, тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням метанолу в дихлорметані як елюенту з одержанням необхідного продукту (4,0 г, вихід: 52,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,84 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,87 - 4,75 (m, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,49 (d, J=6,7 Гц, 4H), 4,37 - 4,30 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,70 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,60 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,52 (d, J=10,3 Гц, 2H), 2,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,82 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (m, 6H).

LCMS: маса/заряд 946,32 [M+H]⁺

Стадія 9. Синтез (8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбонової кислоти



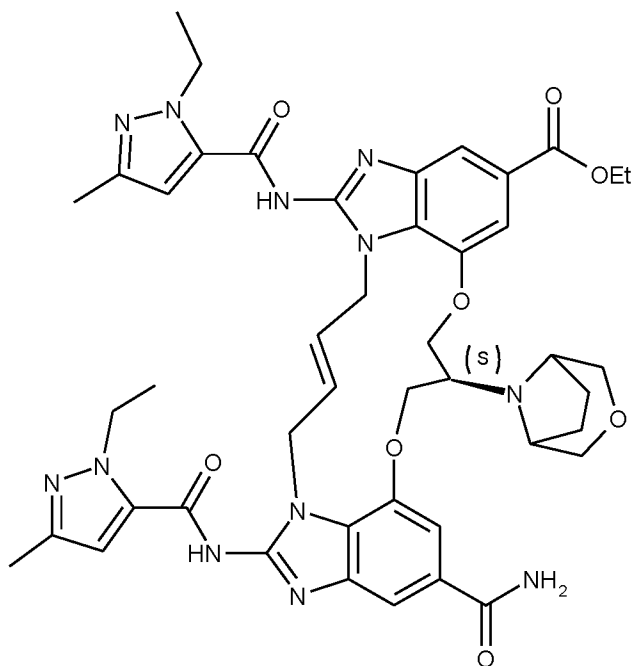
До перемішаного розчину 12-(трет-бутил)-4-етил-(8R,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилату (стадія 8, 4,0 г, 4,23 ммоль) у DCM (40 мл) додавали трифтороцтову кислоту (13,03 мл, 169 ммоль) при 25 °C і перемішували протягом 4 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Після завершення суміш концентрували за зниженого тиску та промивали діетиловим етером, висушували з одержанням неочищеного матеріалу, який переносили для додаткового перетворення (3,75 г, вихід: 99 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,00 (s, 2H), 10,40-10,25 (br s, 1H), 7,89 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,02 - 4,92 (m, 4H), 4,88-4,76 (m, 2H), 4,51 (q, J=7,6 Гц, 6H), 4,35 (q, J=7,0 Гц, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,18 (q, J=7,5, 7,0 Гц, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 6H).

LCMS: маса/заряд 890,06 [M+H]⁺

Стадія 10. Синтез етил-(8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-

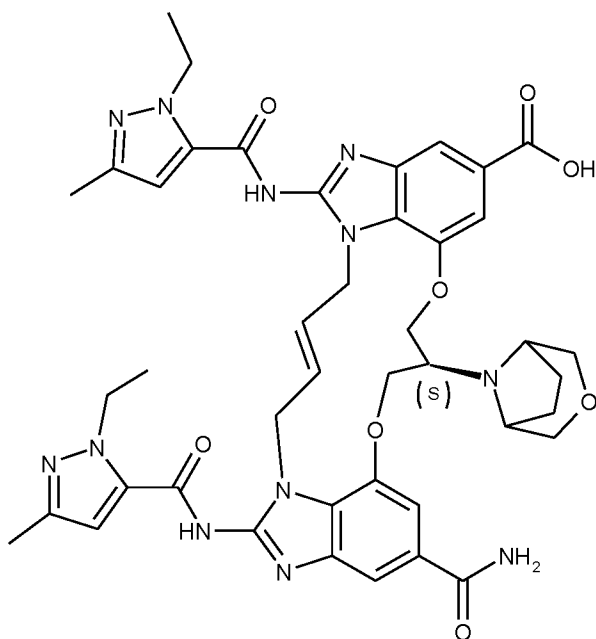
2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксилату



- 5 (8S,E)-8-(3-Окса-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбонову кислоту (стадія 9, 3,75 г, 4,21 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл), TBTU (1,764 г, 5,48 ммоль) і додавали в неї DIPEA (3,68 мл, 21,07 ммоль). Додавали хлорид амонію (7,89 г, 147 ммоль) і забезпечували
- 10 перемішування реакційної суміші при 25 °С протягом 2 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Реакційну суміш концентрували до сухого стану та потім додавали воду, одержану тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням необхідного продукту (3,70 г, вихід: 98 %).

LCMS: маса/заряд 889,06 [M+H]⁺

- 15 Стадія 11. Синтез (8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонової кислоти

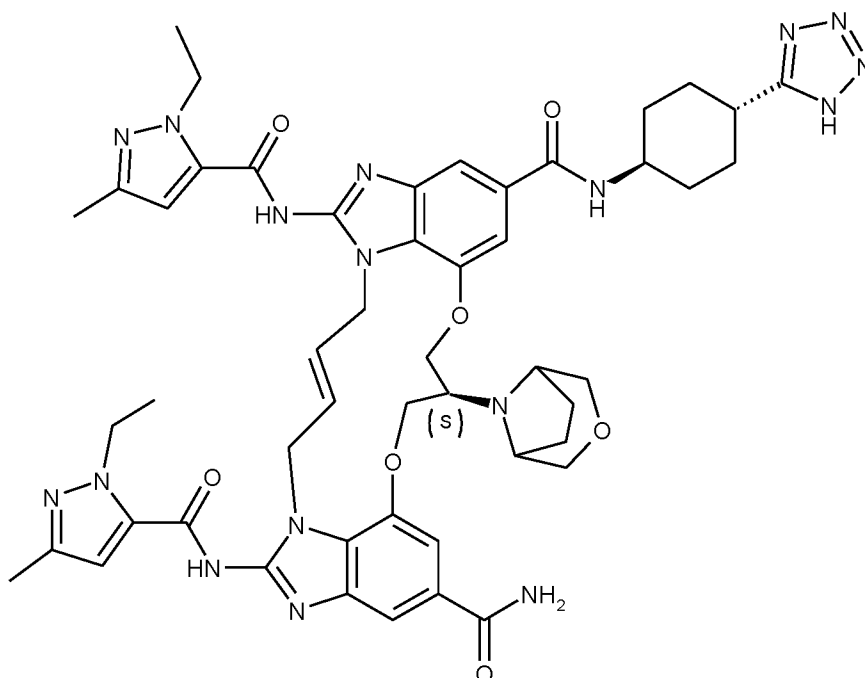


До перемішаного розчину етил-(8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксилату (стадія 10, 3,70 г, 4,16 ммоль) в етанолі (40 мл) і THF (40 мл) додавали розчин гідрату гідроксиду літію (1,746 г, 41,6 ммоль) у воді (10 мл) за кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. при 50 °С. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS, реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і додавали воду, рН регулювали до кислотного шляхом застосування 1 н. HCl, тверда речовина осаджувалася, її фільтрували і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,4 г, вихід: 94,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 - 12,81 (m, 2H), 11,73 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,12 - 4,77 (m, 6H), 4,50 (m, 7H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,85 - 3,55 (m, 5H), 2,33 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 6H).

LCMS: маса/заряд 861,05 [M+H]⁺

Стадія 12. Синтез натрієвої солі (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполуки 12)

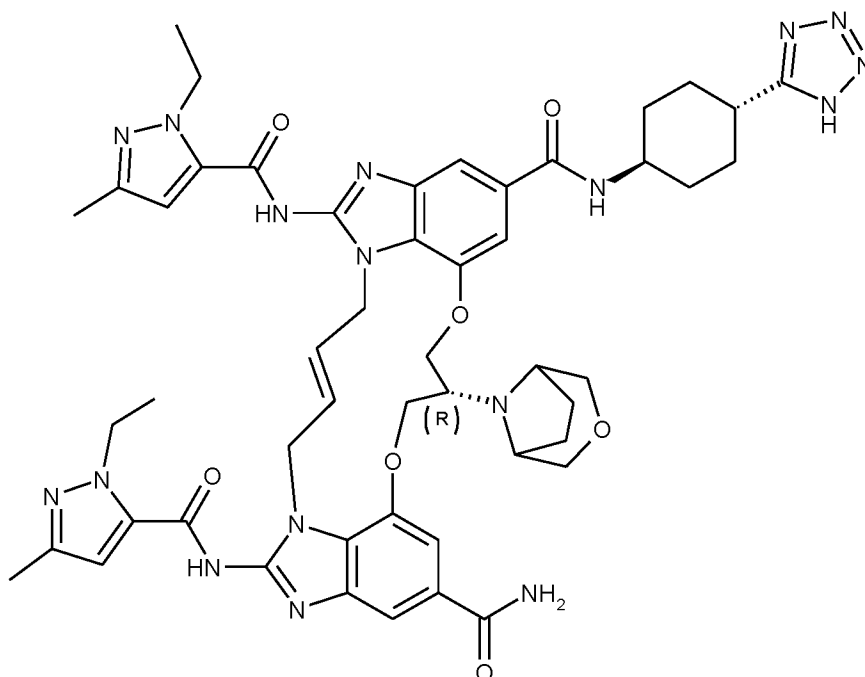


(8S,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбонову кислоту (стадія 11, 600 мг, 0,697 ммоль) розчиняли в DMSO (10 мл), EDC (401 мг, 2,091 ммоль) і DIPEA (0,609 мл, 3,48 ммоль), до неї додавали гідрохлорид (1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3b) (284 мг, 1,394 ммоль). Додавали НОВТ (320 мг, 2,091 ммоль) і забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Реакційну суміш концентрували з видаленням DIPEA та потім додавали воду, одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням неочищеного продукту. Очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою. Виділений продукт потім перетворювали на його натрієву сіль, як указано в прикладі 2 (0,14 г, вихід: 19,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (s, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,99 (d, J=16,9 Гц, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (d, J=7,5 Гц, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (d, J=9,9 Гц, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,97 (m, 5H), 1,82 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 1010,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,89 %.

Приклад 13. Натрієва сіль (8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 13)

5



Синтезували з продукту зі стадії 1 прикладу 12 (енантіомер 2) і гідрохлориду (1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3b) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 12.

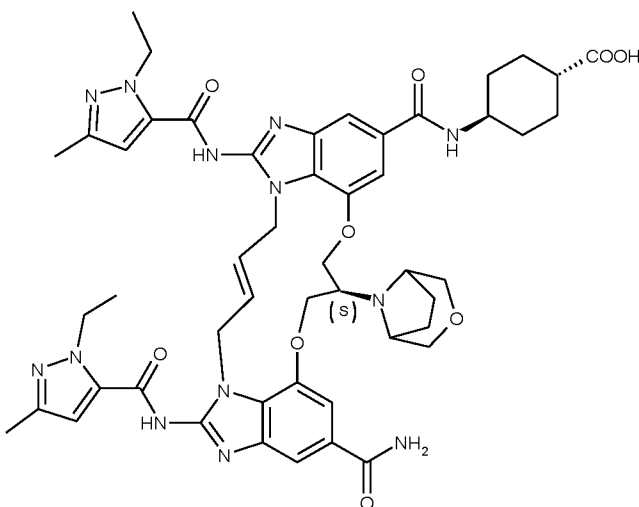
10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (s, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,99 (d, J=16,9 Гц, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,50 (d, J=7,5 Гц, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (d, J=10,2 Гц, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (d, J=9,9 Гц, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,97 (m, 5H), 1,82 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 1010,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,81 %.

15

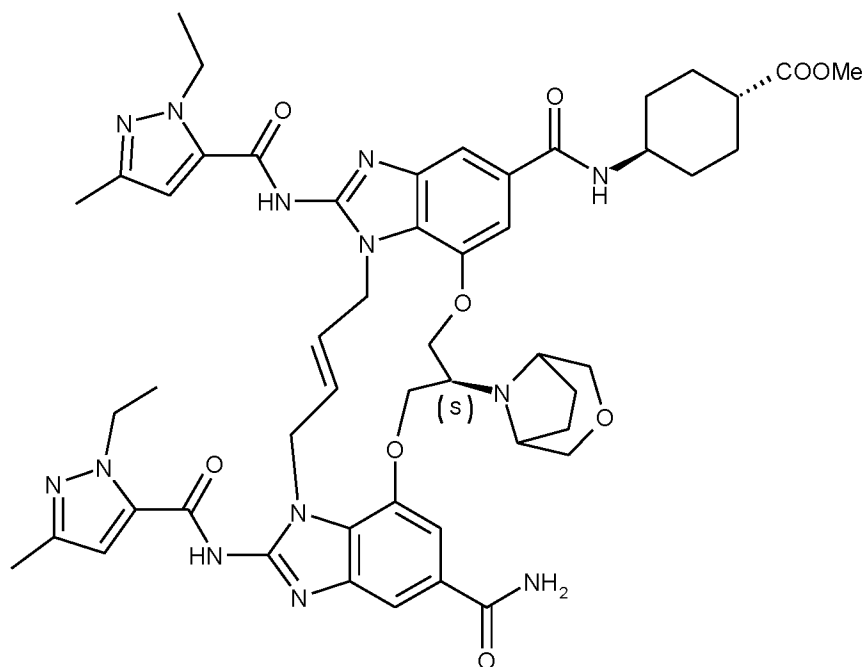
Приклад 14. Натрієва сіль (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 14)

20



Стадія 1. Синтез метил-(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбоксилату

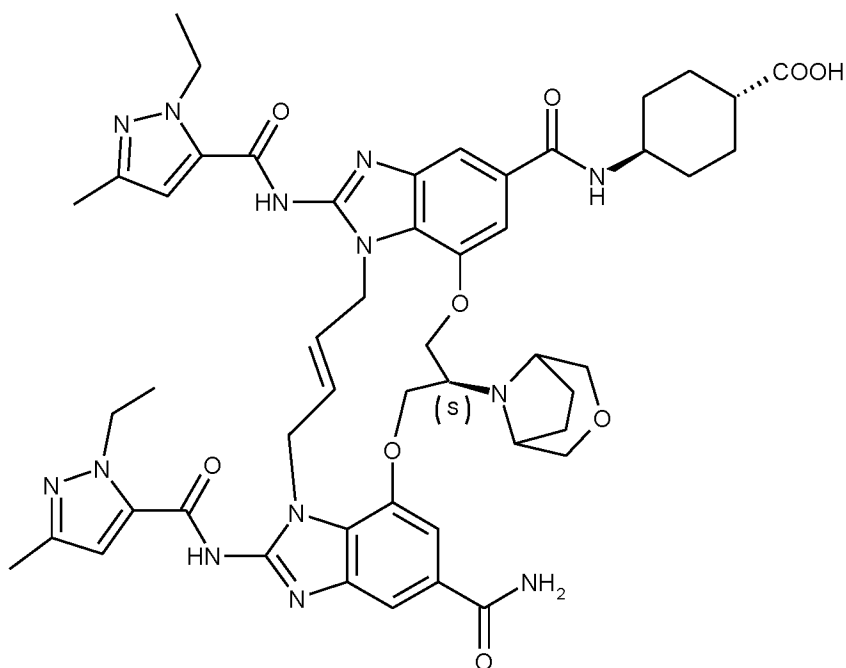
5



(8S,E)-8-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонову кислоту (продукт зі стадії 11 прикладу 12, 600 мг, 0,697 ммоль) розчиняли в DMSO (10 мл), EDC (401 мг, 2,091 ммоль) і DIPEA (0,609 мл, 3,48 ммоль), додавали до неї гідрохлорид метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату (284 мг, 1,394 ммоль). Додавали НОBT (320 мг, 2,091 ммоль) і забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Реакційну суміш концентрували з видаленням DIPEA і потім додавали воду, одержану тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням необхідної сполуки (0,23 г, вихід: 49,4 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,86 (bs, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,49 (d, J=1,5 Гц, 2H), 5,40 (d, J=4,9 Гц, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 4,60 (dt, J=9,8, 4,4 Гц, 2H), 4,50 (m, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,61 (m, 5H), 3,53 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,93 (q, J=5,3 Гц, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,99-1,90 (m, 6H), 1,81 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,51 - 1,36 (m, 4H), 1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 1000,21 [M+H]⁺

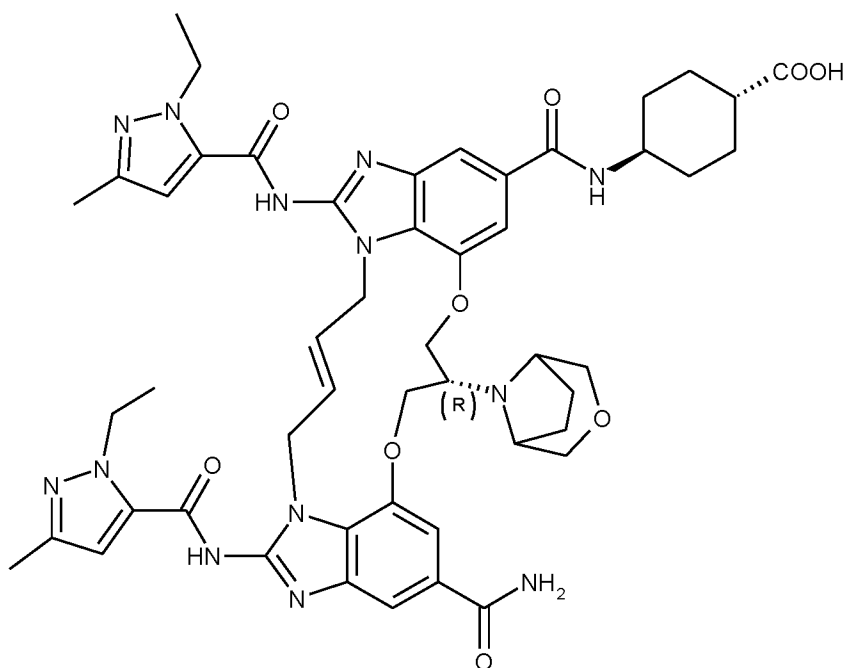
Стадія 2. Натрієва сіль (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 14)



Метил-(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-
 5 етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-
 тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбоксилат
 (стадія 1, 210 мг, 0,210 ммоль) розчиняли в THF (10 мл), метанолі (10 мл) і воді (5 мл).
 Додавали гідрат гідроксиду літію (88 мг, 2,100 ммоль) і забезпечували перемішування
 реакційної суміші за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію відстежували за допомогою
 10 LCMS. Реакційну суміш концентрували до сухого стану і потім додавали воду, нейтралізували
 за допомогою розбавл. HCl, тверду речовину фільтрували і потім висушували з одержанням
 указаної в заголовку сполуки. Виділену кислоту потім перетворювали на її натрієву сіль, як
 указано в прикладі 2 (0,15 г, вихід: 72,4 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,94 (s, 2H), 12,11 (s, 1H), 11,3 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s,
 1H), 7,74 (d, J=1,4 Гц, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,50
 15 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,30 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,17
 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 6H);
 LCMS: маса/заряд 986,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,80 %.

Приклад 15. Натрієва сіль (1R,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-
 карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-
 20 діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4-
 карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 15)

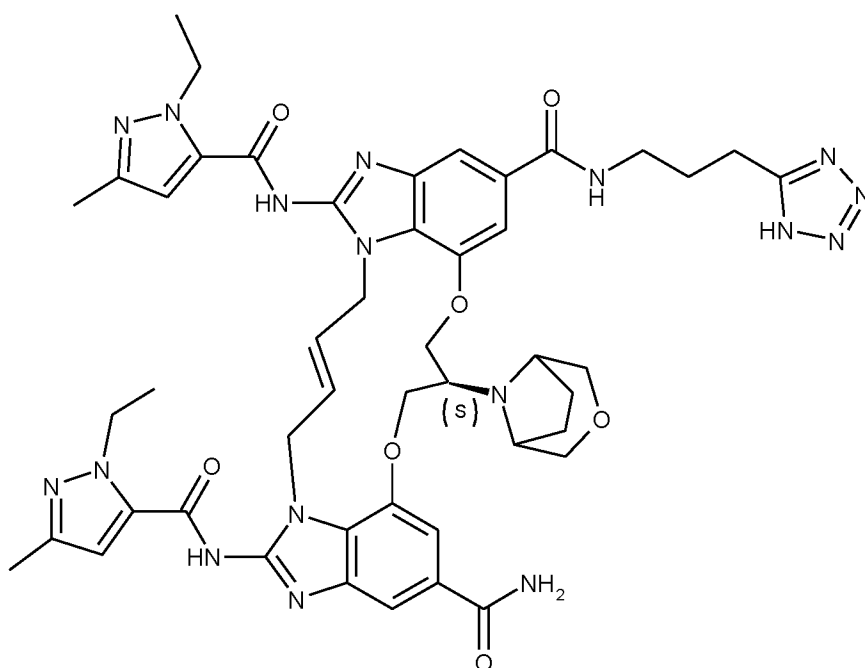


Синтезували з продукту зі стадії 1 прикладу 12 (енантіомер 2) і гідрохлориду метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 12 і 14.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,94 (s, 2H), 12,11 (s, 1H), 11,3 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,4 Гц, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,50 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,30 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 986,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,75 %.

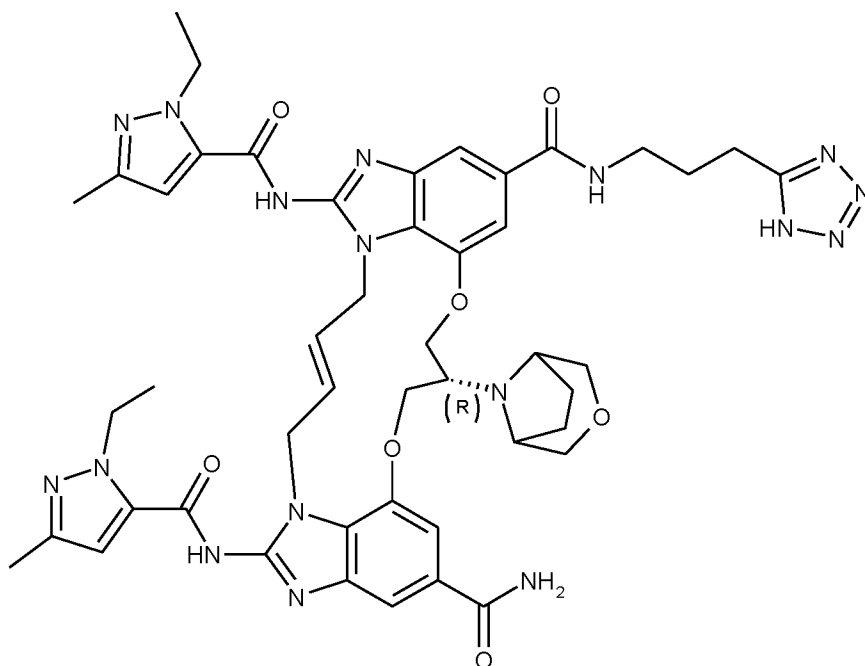
Приклад 16. Натрієва сіль (8S,E)-N4-(3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл)-8-(3-окса-8-азабікло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 16)

Синтезували з продукту зі стадії 11 прикладу 12 і 3-(1H-тетразол-5-іл)пропан-1-аміну згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 12.



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,60 (d, J=10,7 Гц, 2H), 4,51 (q, J=7,0 Гц, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,68 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98 (dd, J=15,1, 7,7 Гц, 4H), 1,81 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд 970,33 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,61 %.

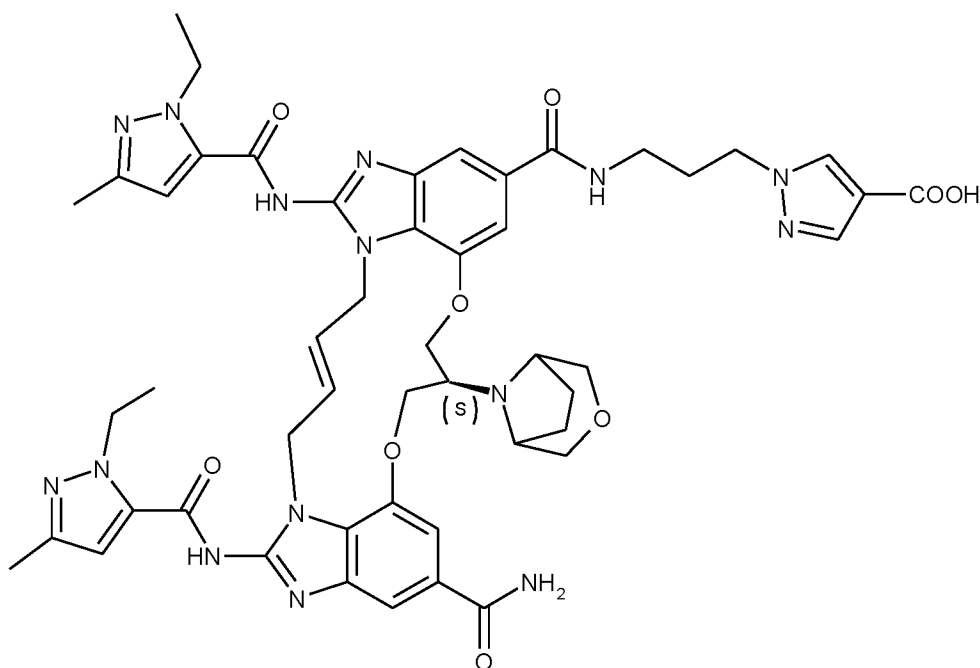
Приклад 17. Натрієва сіль (8R,E)-N4-(3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 17)



Синтезували з продукту зі стадії 1 прикладу 12 (енантіомер 2) і 3-(1H-тетразол-5-іл)пропан-1-аміну згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 12.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,60 (d, J=10,7 Гц, 2H), 4,51 (q, J=7,0 Гц, 4H), 3,94 (m, 2H), 3,68 (d, J=10,1 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98 (dd, J=15,1, 7,7 Гц, 4H), 1,81 (d, J=7,7 Гц, 2H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд 970,33 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,90 %.

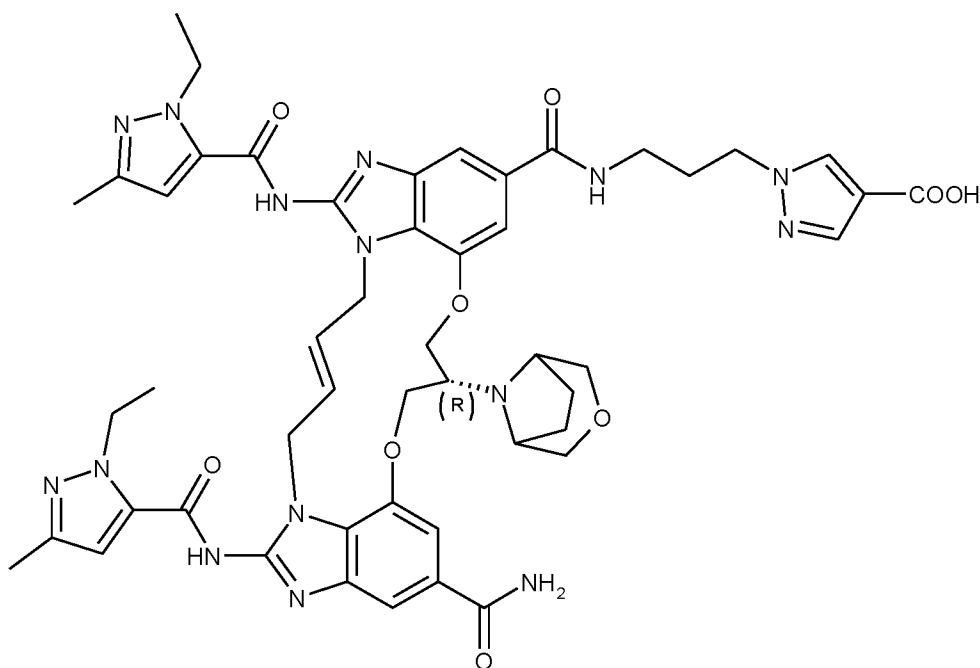
Приклад 18. Натрієва сіль 1-(3-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 18)



Синтезували з продукту зі стадії 11 прикладу 12 (енантіомер 1) і етил-1-(3-амінопропіл)-1H-піразол-4-карбоксилату згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 12 і 14.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (bs, 2H), 12,32 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,11 - 4,75 (m, 6H), 4,50 (m, 6H), 4,23 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,49 (m, 3H), 3,27 (d, J=7,8 Гц, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 11H), 1,24 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 1012,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 98,43 %.

Приклад 19. Натрієва сіль 1-(3-((8R,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 19)

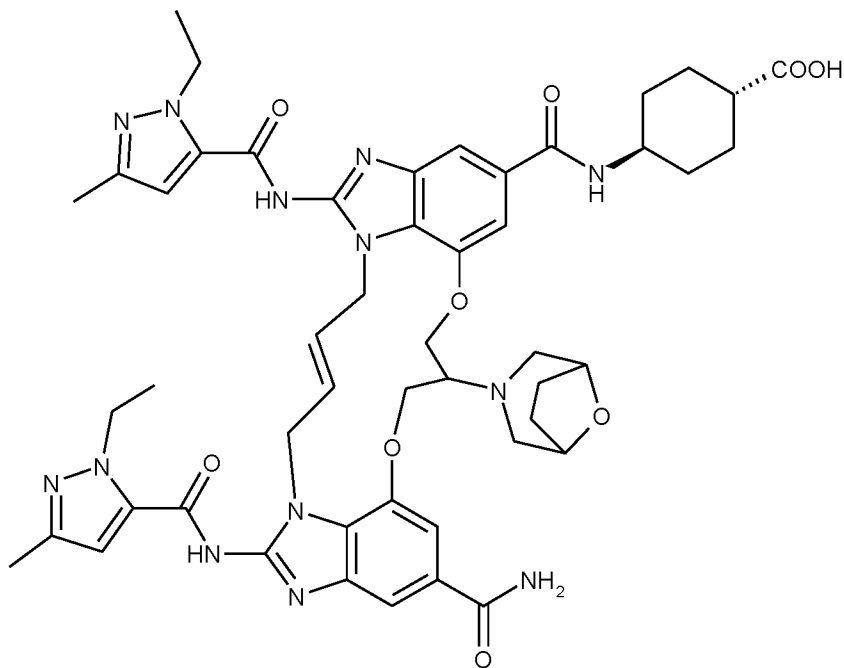


Синтезували з продукту зі стадії 1 прикладу 12 (енантіомер 2) і етил-1-(3-амінопропіл)-1H-

піразол-4-карбоксилату згідно з аналогічними процедурами, описаними для синтезу прикладу 12 і 14.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (bs, 2H), 12,32 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,11 - 4,75 (m, 6H), 4,50 (m, 6H), 4,23 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,49 (m, 3H), 3,27 (d, J=7,8 Гц, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 11H), 1,24 (m, 6H); LCMS: маса/заряд 1012,21 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,78 %.

Приклад 20. (1R,4R)-4-((E)-8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота (сполука 20)



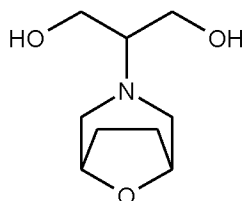
Стадія 1. Діетил-2-((1R,5S)-8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)малонат

У перемішуваний розчин діетил-2-броммалонату (5,0 г, 20,91 ммоль) у хлороформі (50 мл) додавали гідрохлорид 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану (4,69 г, 31,4 ммоль) та TEA (14,58 мл, 105 ммоль) за кімнатної температури та нагрівали реакційну суміш при 60 °C протягом 12 год. Реакцію відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою хроматографії CombiFlash із застосуванням 15-20 % етилацетату в гексанах з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,5 г, вихід 61,7 %).

LCMS (ESI): маса/заряд 272,08 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,20 (d, J=2,6 Гц, 3H), 4,15 (m, 4H), 2,70 (dd, J=11,0, 2,1 Гц, 2H), 2,61 (dt, J=10,8, 1,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,1 Гц, 6H).

Стадія 2. 2-((1R,5S)-8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1,3-діол



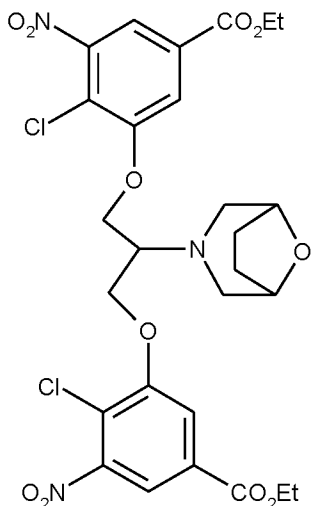
Діетил-2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)малонат (3,50 г, 12,90 ммоль) у THF (20 мл) додавали в розчин алюмогідриду літію (2,448 г, 64,5 ммоль) у THF (20 мл) при 0 °C. Одержаний розчин перемішували при 25 °C протягом 5 год. Суміш гасили шляхом додавання 25 мл етилацетату та насиченого водного розчину NaCl по краплях. Одержану тверду речовину фільтрували через подушку з целіту та фільтрат концентрували з одержанням неочищеного

продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням 10 % метанолу в дихлорметані з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,5 г, вихід 62,1 %).

LCMS (ESI): маса/заряд 188,14 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,16 (dq, J=4,5, 2,2 Гц, 2H), 3,44 (qd, J=10,9, 6,1 Гц, 4H), 2,69 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 2H), 2,44 (dt, J=11,2, 1,3 Гц, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H).

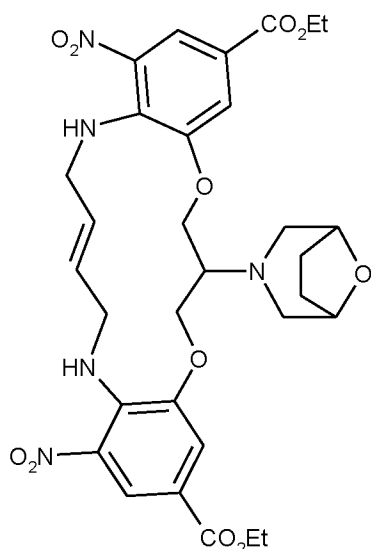
Стадія 3. Діетил-5,5'-((2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат)



Етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоат (514 г, 2094 ммоль), 2-((1R,5S)-8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1,3-діол (196 г, 1047 ммоль) і трифенілфосфін (1098 г, 4187 ммоль) розчиняли в 6 л THF і DIAD (0,814 л, 4187 ммоль) додавали по краплях. Після додавання реакційну суміш нагрівали при 55 °С протягом 16 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC і після завершення реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного матеріалу. Цю неочищену речовину суспендували в етилацетаті та перемішували при -78 °С протягом 30 хв., після чого осаджений трифенілфосфіноксид фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розтирали в порошок з етанолом і перемішували при -78 °С протягом 30 хв., після чого осаджений чистий продукт фільтрували і промивали холодним етанолом і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (вихід: 400 г, 60 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4,57 - 4,46 (m, 4H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,20 (t, J=3,4 Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,8 Гц, 1H), 2,86 (dd, J=11,0, 2,0 Гц, 2H), 2,64 (d, J=10,6 Гц, 2H), 1,80 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 642,3 (M+H)⁺

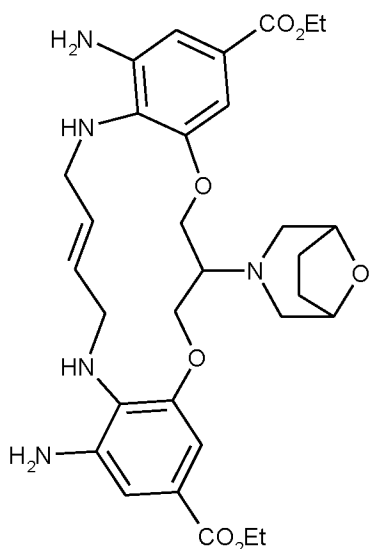
Стадія 4. Діетил-(E)-7-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилат



До розчину діетил-5,5'-((2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоату (стадія 3, 400 г, 623 ммоль) у суміші розчинників, що складається з етанолу (3700 мл) і THF (500 мл), в автоклаві об'ємом 10 л додавали дигідрохлорид (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну (139 г, 872 ммоль) і DIPEA (1087 мл, 6226 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 110 °С протягом 24 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням продукту у вигляді червоної твердої речовини (вихід: 360 г, 88 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 8,26 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 5,66 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,40 (dd, $J=9,8, 5,0$ Гц, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 8H), 4,05 (dd, $J=15,5, 6,7$ Гц, 2H), 3,87 (dd, $J=9,8, 6,0$ Гц, 2H), 3,22 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,77 (dd, $J=10,9, 2,1$ Гц, 2H), 2,63 (d, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,93 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,31 (t, $J=7,1$ Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 656,10 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Стадія 5. Діетил-(Е)-1,13-діаміно-7-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазааціклопентадецин-3,11-дикарбоксилат



20

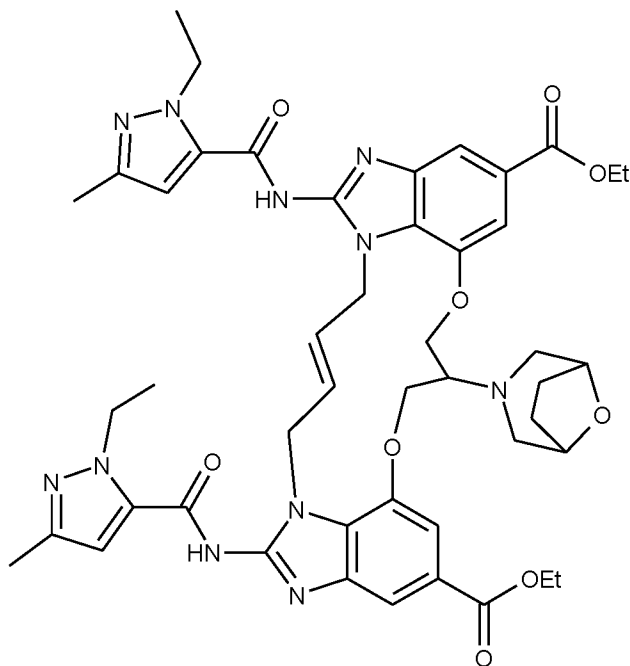
До перемішуваної суспензії діетил-(Е)-7-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазааціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 4, 200 г, 305 ммоль) у THF (1500 мл) та етанолі (500 мл) додавали дитіоніт натрію (531 г, 3050 ммоль) (розчин у 750 мл води) при 0 °С. Додавали гідроксид амонію (713 мл, 4576 ммоль) за тієї самої температури. Реакційну суміш нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 3 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Тверду речовину

25

відфільтровували та органічні розчинники видаляли у вакуумі. У реакційну суміш додавали воду та екстрагували за допомогою DCM (4 × 250 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Тверду речовину промивали етером з одержанням неочищеного діаміну, який застосовували як такий на наступній стадії (вихід: 167 г, 92 %).

LCMS (ESI): маса/заряд 596,4 (M+H)⁺

Стадія 6. Синтез діетил-(E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилату



До перемішаного розчину діетил-(E)-1,13-діаміно-7-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-добензо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 5, 143 г, 240 ммоль) у DMF (1200 мл) додавали ізотіоціанат 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбонілу (89 г, 456 ммоль) у 100 мл DMF при 0 °C і перемішували протягом 30 хв. EDC (138 г, 720 ммоль) і TEA (201 мл, 1440 ммоль) додавали при 0 °C, після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Після завершення суміш концентрували за зниженого тиску, додавали воду й одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням неочищеного матеріалу. Потім його промивали за допомогою 50 % EA в гексані з видаленням неполярних домішок і потім за допомогою 10 % THF в ацетонітрилі з видаленням полярних домішок з одержанням чистого продукту (вихід: 100 г, 45 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,93 (s, 2H), 7,84 (d, J=1,2 Гц, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,44 (brs, 2H), 4,87 (brs, 4H), 4,61 - 4,48 (m, 10H), 4,41 - 4,23 (m, 4H), 3,04 (s, 1H), 2,87 (d, J=10,5 Гц, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H), 1,18 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 917,94 (M+H)⁺

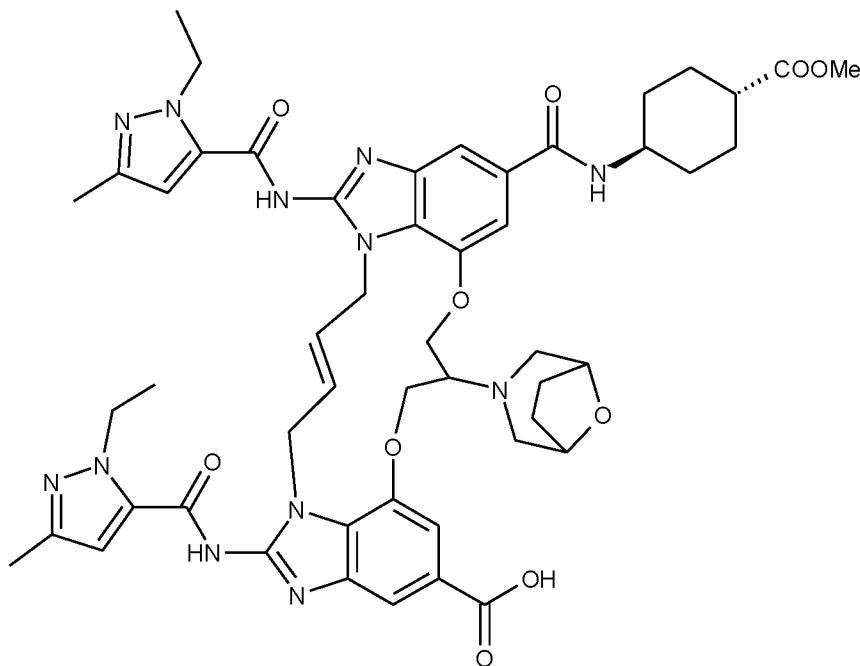
Стадія 7. (E)-8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбонова кислота

До перемішаного розчину діетил-(E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксилату (стадія 6, 100 г, 109 ммоль) у суміші розчинників, що складається з метанолу (1000 мл) і THF (1000 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (36,6 г, 871 ммоль) шляхом розчинення його в 300 мл H₂O. Реакційну суміш нагрівали при 50 °C і перемішували протягом 16 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS, і після завершення реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, і додавали воду. pH регулювали до 6 шляхом застосування 1 н. HCl та осаджену тверду речовину фільтрували. Тверду двохосновну кислоту промивали етилацетатом

з одержанням указаної в заголовку сполуки (вихід: 92 г, 98 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 2H), 7,54 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,98 - 4,76 (m, 4H), 4,52 (q, $J=7,0$ Гц, 6H), 4,27 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,15 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,87 (d, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,68 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,74 (dd, $J=7,9, 3,9$ Гц, 2H), 1,24 (t, $J=7,1$ Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 862,05 ($\text{M}+\text{H}^+$)

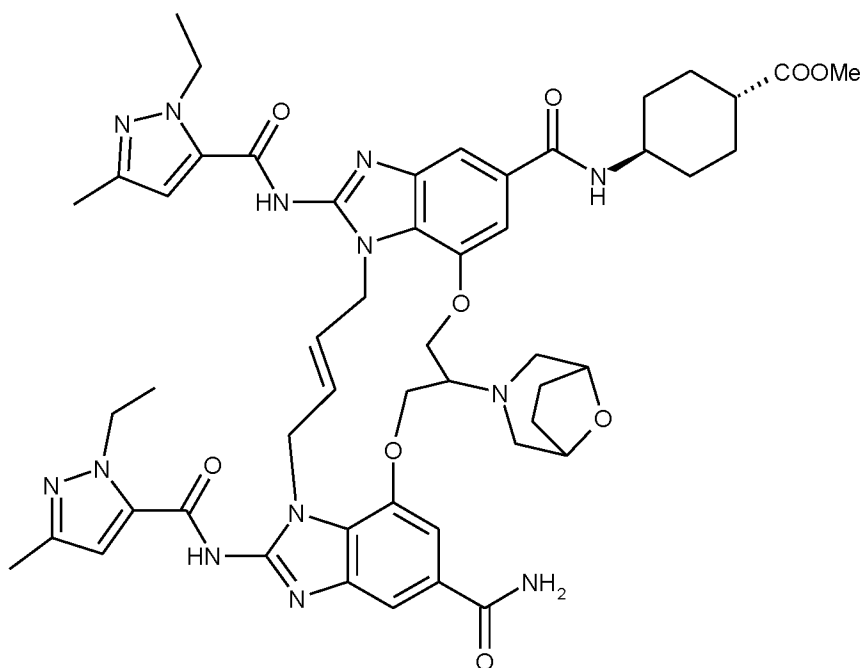
Стадія 8. (E)-8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-12-(((1R,4R)-4-(метоксикарбоніл)циклогексил)карбамоїл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбонова кислота



До перемішаного розчину (E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбонової кислоти (стадія 7, 0,6 г, 0,70 ммоль) у 6 мл DMF послідовно додавали гідрохлорид метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату (0,17 г, 0,87 ммоль), тетрафторборат [бензотриазол-1-ілокси(диметиламіно)метиліден]-диметилазанію (0,34 г, 1,04 ммоль) і DIPEA (0,24 мл, 1,39 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS і після завершення реакційну суміш концентрували та додавали воду, одержуючи в результаті утворення твердої речовини, яку фільтрували та застосовували як таку на наступній стадії.

LCMS (ESI): маса/заряд 1001,21 ($\text{M}+\text{H}^+$)

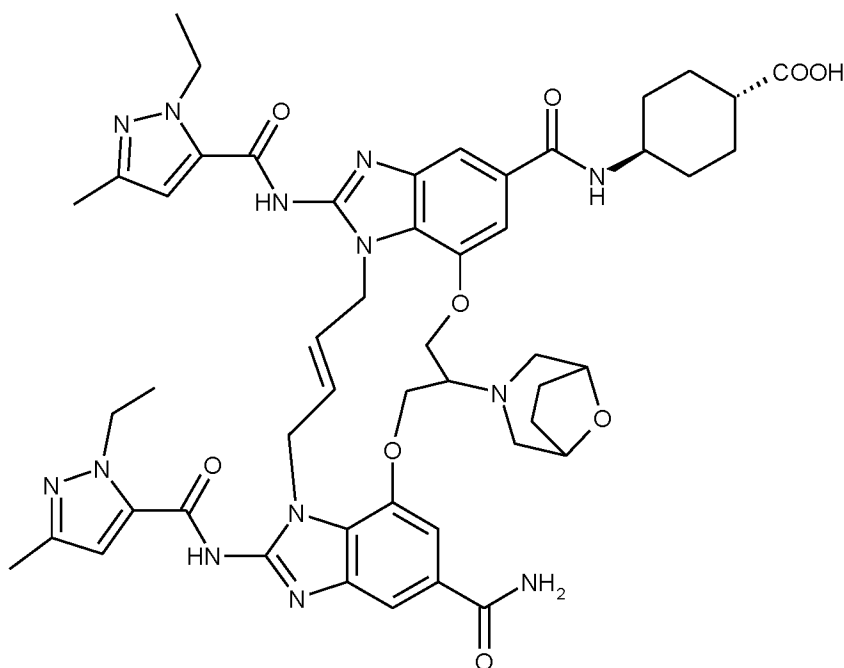
Стадія 9. Метил-(1R,4R)-4-((E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбоксамідо)циклогексан-1-карбоксилату



До перемішаного розчину (E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-12-(((1R,4R)-4-(метоксикарбоніл)циклогексил)карбамоїл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонової кислоти (стадія 8, 0,6 г, 0,60 ммоль), розчиненої в 5 мл DMF, додавали хлорид амонію (0,16 г, 3,00 ммоль), тетрафторборат [бензотриазол-1-ілокси(диметиламіно)метиліден]-диметилазанію (0,29 г, 0,90 ммоль) і DIPEA (0,155 г, 1,199 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS і після завершення реакційну суміш концентрували та додавали воду, одержуючи в результаті утворення твердої речовини, яку фільтрували, та необхідний продукт очищали з неочищеного за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою.

LCMS (ESI): маса/заряд 1000,33 (M+H)⁺

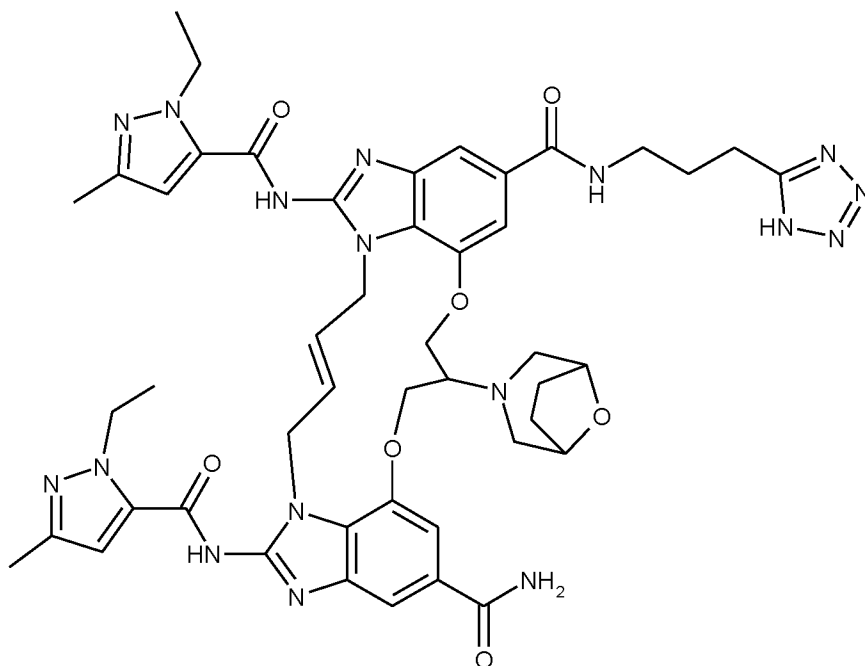
Стадія 10. (1R,4R)-4-((E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота (сполука 20)



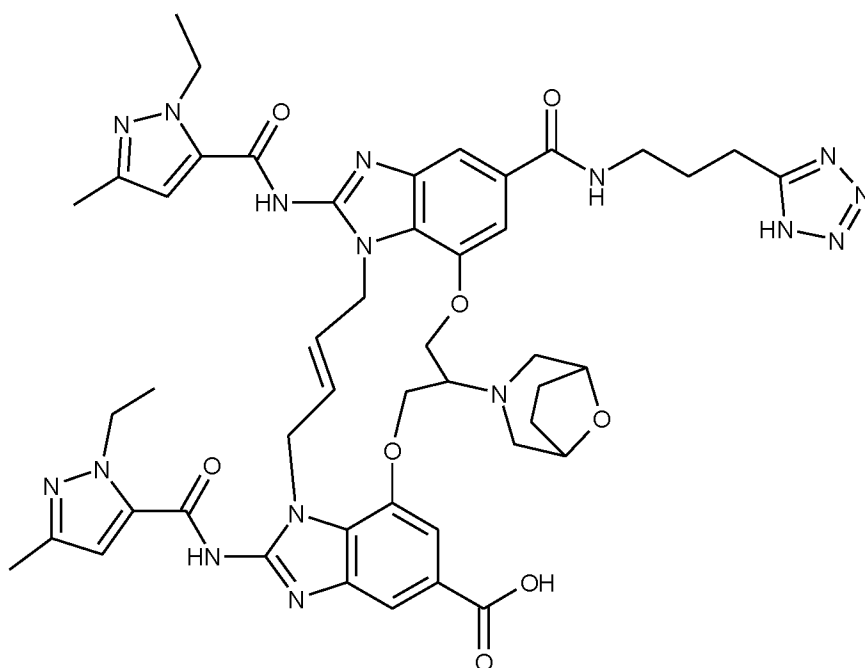
Метил-(1R,4R)-4-((E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)циклогексан-1-карбоксилат (стадія 9, 0,12 г, 0,12 ммоль), одержаний після очищення, суспендували в суміші розчинників, що складається з 6 мл метанол:THF:H₂O (1:1:1). Додавали LiOH (0,03 г, 1,20 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 12 год. за кімнатної температури. Після завершення гідролізу леткі речовини концентрували і додавали воду для розбавлення реакційної суміші. Розчин потім обережно нейтралізували за допомогою 1 н. HCl. Одержану суспензію центрифугували та тверду речовину збирали та висушували з одержанням (1R,4R)-4-((E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (0,09 г, вихід 76 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,46 (m, 2H), 4,87 (m, 4H), 4,65 - 4,44 (m, 6H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,10 - 1,89 (m, 12H), 1,77 (d, J=7,3 Гц, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,27 - 1,23 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 986,21 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,19 %.

Приклад 21. (E)-N-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 21)



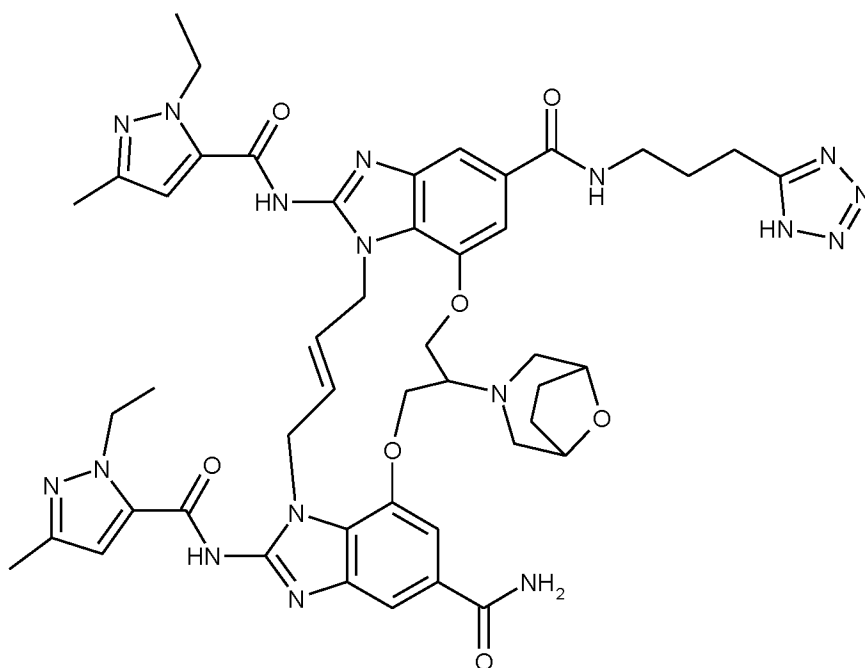
Стадія 1. (E)-12-((3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)карбамоїл)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонова кислота



Синтезували аналогічно відповідно до процедури, детально продемонстрованої на стадії 8 прикладу 20, шляхом застосування (E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбонової кислоти та гідрохлориду 3-(1H-тетразол-5-іл)пропан-1-аміну.

LCMS (ESI): маса/заряд 971,33 (M+H)⁺

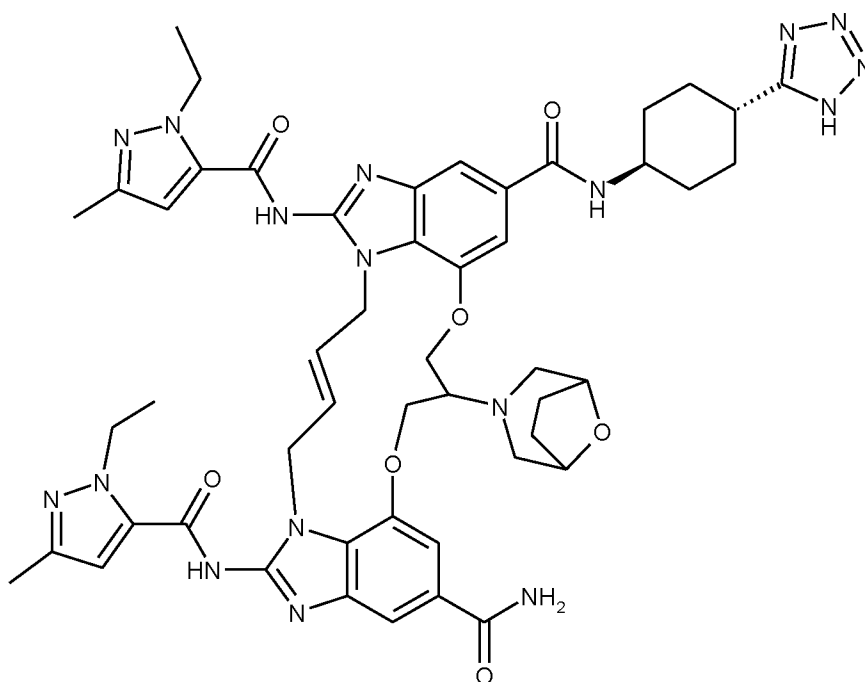
Стадія 2. (E)-N-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід



Синтезували аналогічно відповідно до процедури, детально продемонстрованої на стадії 9 прикладу 20, шляхом застосування продукту зі стадії 1 та хлориду амонію та очищення за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою.

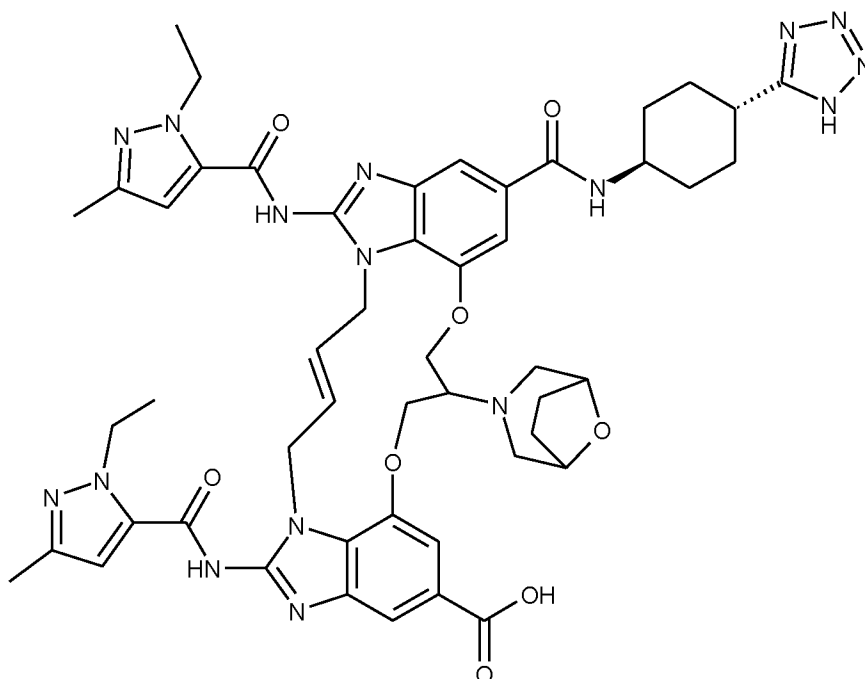
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (d, J=3,9 Гц, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,49 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,63 - 4,44 (m, 6H), 4,29 (d, J=4,9 Гц, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,96 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,88 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,81 - 2,62 (m, 2H), 2,20 - 1,92 (m, 10H), 1,75 (d, J=4,2 Гц, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 970,20 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 96,27 %.

Приклад 22. (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(8-окса-3-азабікло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазааціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 22)



Стадія 1. (E)-12-(((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)карбамоїл)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонова кислота

5



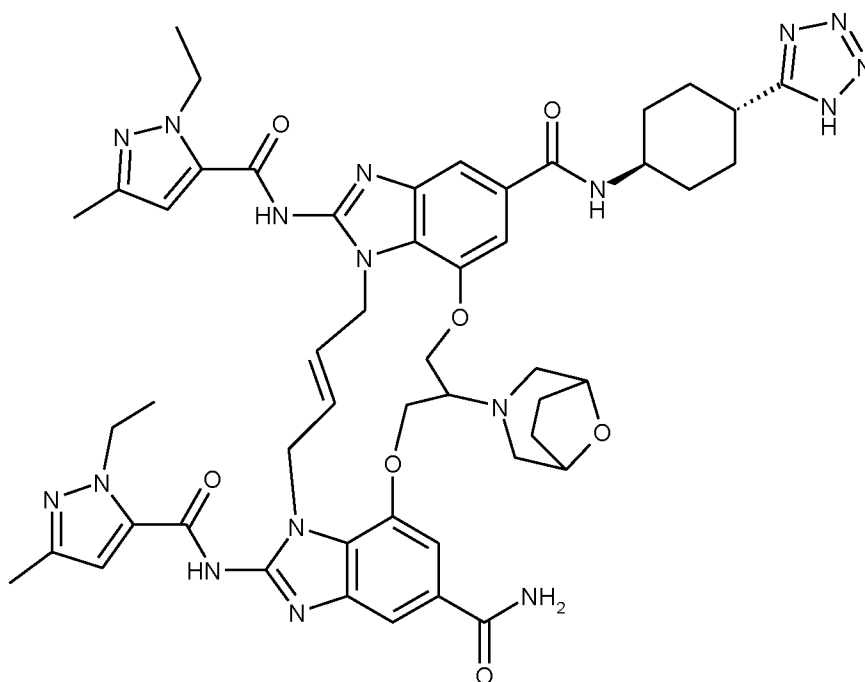
Синтезували аналогічно відповідно до процедури, детально продемонстрованої на стадії 8 прикладу 20, шляхом застосування (E)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбонової кислоти та гідрохлориду (1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (пром. спол. 3b).

LCMS (ESI): маса/заряд 1011,21 (M+H)⁺.

Стадія 2. (E)-N-(((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід

10

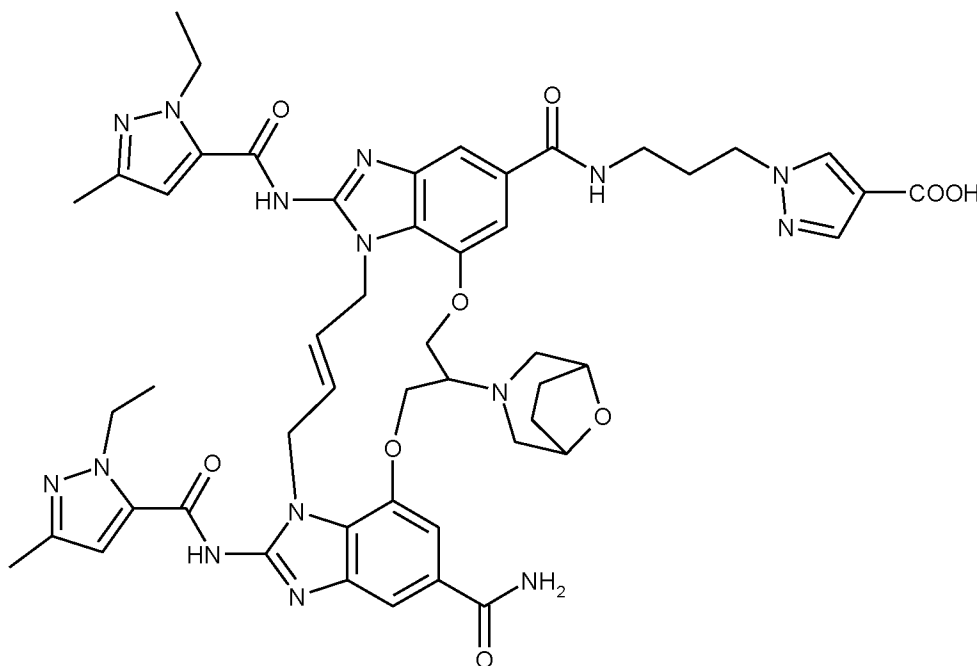
15



Синтезували аналогічно відповідно до процедури, детально продемонстрованої на стадії 9 прикладу 20, шляхом застосування продукту зі стадії 1 та хлориду амонію та очищення за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,47 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,71 - 4,48 (m, 6H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (q, J=10,5 Гц, 2H), 3,98 - 3,75 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,12 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 11H), 1,76 (s, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,29 - 1,23 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 1010,21 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 97,05 %.

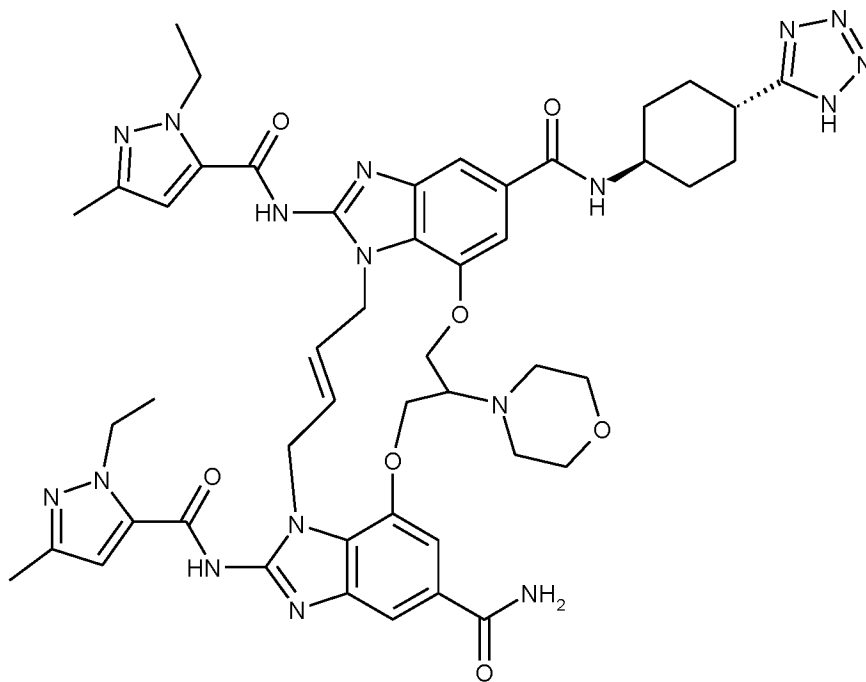
Приклад 23. (E)-1-(3-(8-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діїнден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота (сполука 23)



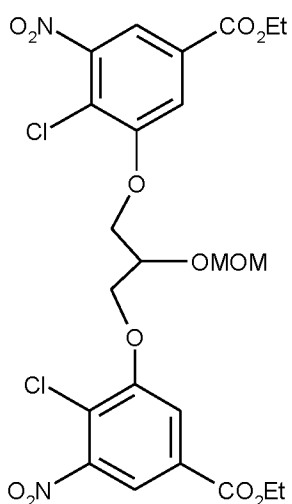
Синтезували із продукту стадії 7 прикладу 20 та етил-1-(3-амінопропіл)-1H-піразол-4-карбоксилату (пром. спол. 5) відповідно до аналогічної процедури, описаної на стадіях 8, 9 і 10 прикладу 20. (Вихід: 22,0 %)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (brs, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,54 - 5,31 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,63 - 4,46 (m, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,21 (t, J=6,8 Гц, 4H), 3,27 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,88 (d, J=10,5 Гц, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 10H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,24 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 1012,21 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,29 %.

Приклад 24. (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 24)



Стадія 1. Синтез діетил-5,5'-((2-(метоксиметокси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоату)

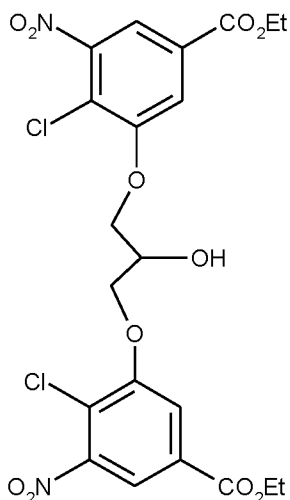


В охолоджений розчин етил-4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензоату (325 г, 1323 ммоль), 2-(метоксиметокси)пропан-1,3-діолу (90 г, 662 ммоль), трифенілфосфіну (694 г, 2646 ммоль) в THF (2 л) по краплях додавали DIAD (0,515 л, 2646 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш

концентрували з одержанням неочищеного матеріалу, до нього додавали IPA (200 мл) та перемішували протягом 30 хв. за кімнатної температури та потім при -78°C протягом 30 хв., фільтрували тверду речовину, ретельно висушували з одержанням чистого діетил-5,5'-((2-(метоксиметокси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоату (вихід =230 г, 59 %).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,58 - 4,40 (m, 10H), 3,48 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,1$ Гц, 6H).

Стадія 2. Синтез діетил-5,5'-((2-гідроксипропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат)



10

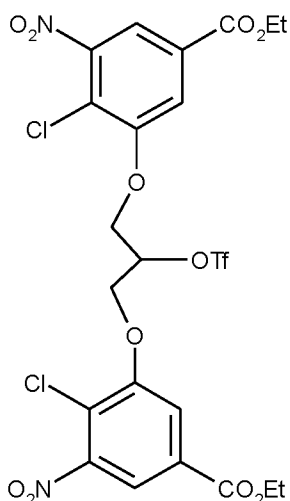
В охолоджений розчин діетил-5,5'-((2-(метоксиметокси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (стадія 1, 23,0 г, 38,9 ммоль) в DCM (150 мл) та етанолі (150 мл) додавали HCl в діоксані (97,2 мл, 388,9 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 12 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували, та розчиняли в DCM (200 мл), та промивали за допомогою 8 % розчином бікарбонату натрію та водою, органічну фазу висушували над сульфатом натрію та дистилювали за зниженого тиску з одержанням діетил-5,5'-((2-гідроксипропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (вихід =21,0 г, 97 %).

15

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,61 (p, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,1$ Гц, 5H).

20

Стадія 3. Синтез діетил-5,5'-((2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат)



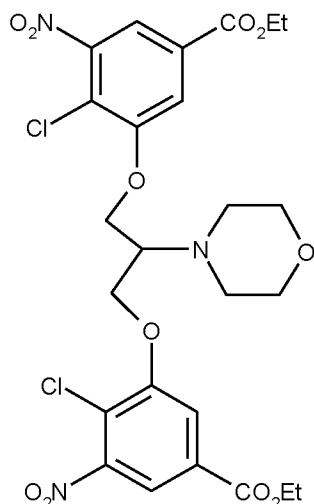
25

В охолоджений розчин діетил-5,5'-((2-гідроксипропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (стадія 2, 21,0 г, 38,4 ммоль) в DCM (200 мл) по краплях додавали 2,6-лутидин (17,9 мл, 153,5 ммоль), трифторметансульфонової ангідрид (16,2 г, 57,6 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш гасили в 2 н. водному HCl, й екстрагували за допомогою DCM, та промивали

водою, висушували над сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску з одержанням діетил-5,5'-((2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (вихід =24,0 г, 92 %).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (d, J=1,7 Гц, 2H), 7,83 (d, J=1,7 Гц, 2H), 5,64 (p, J=4,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 4H), 4,47 (q, J=7,1 Гц, 4H), 3,73 (s, 1H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 6H).

Стадія 4. Синтез діетил-5,5'-((2-морфолінопропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат)



10

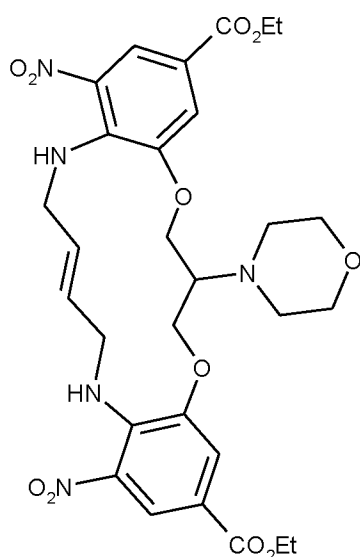
В охолоджений розчин морфоліну (1,924 г, 22,08 ммоль) в THF (300 мл) додавали TEA (1,847 мл, 13,25 ммоль) та перемішували протягом 30 хв. за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та потім додавали розчин діетил-5,5'-((2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)пропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (стадія 3, 7,5 г, 11,04 ммоль) в THF (30 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням необхідного продукту (вихід =2,8 г, 41,1 %).

15

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,93 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4,54 (d, J=5,7 Гц, 4H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 4H), 3,53 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,44 (m, 1H), 2,79 (t, J=4,6 Гц, 4H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 615,84 (M+H)⁺.

20

Стадія 5. Діетил-(E)-7-морфоліно-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-дibenzo[b,j][1,12]діокса[4,9]діазапентадецин-3,11-дикарбоксилат



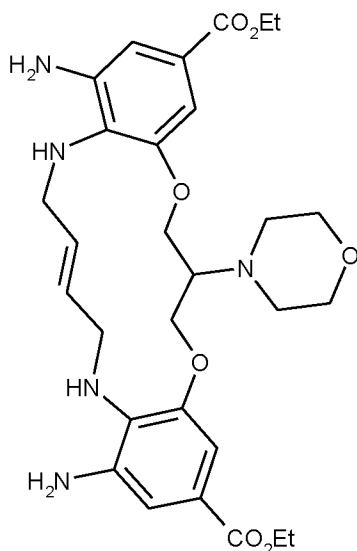
25

В розчин діетил-5,5'-((2-морфолінопропан-1,3-дііл)біс(окси))біс(4-хлор-3-нітробензоат) (стадія 4, 40,0 г, 62,6 ммоль) в суміші розчинників, що складається з етанолу (350 мл) та THF (50 мл), в автоклаві об'ємом 1 л додавали дигідрохлорид (E)-бут-2-ен-1,4-діаміну (13,9 г,

87,2 ммоль) та DIPEA (108 мл, 622,6 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 24 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням продукту у вигляді червоної твердої речовини (вихід: 36,0 г, 88 %).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (m, 2H), 8,26 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 5,73 - 5,63 (m, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 6H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,64 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 2,74 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 1,31 (t, $J=7,1$ Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 629,96 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Стадія 6. Діетил-(Е)-1,13-діаміно-7-морфоліно-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилат

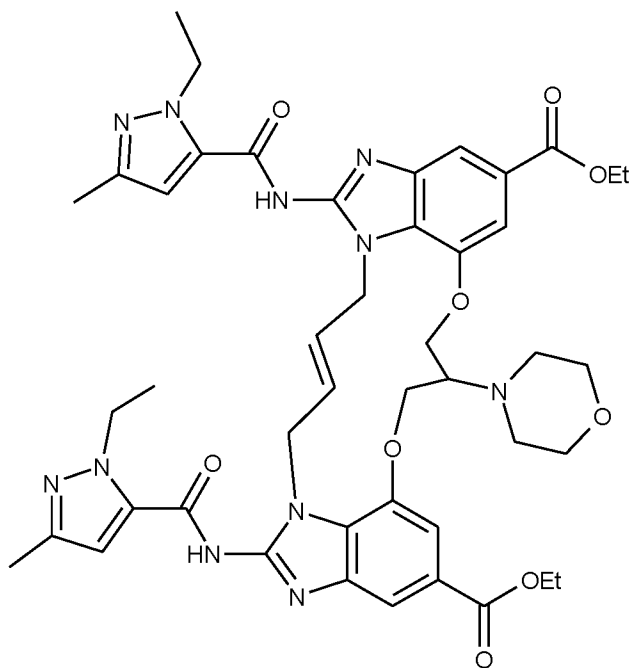


15 В перемішувану суспензію діетил-(Е)-7-морфоліно-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 5, 20,0 г, 30,8 ммоль) в THF (150 мл) та етанолі (50 мл) додавали дитіоніт натрію (53,1 г, 305,0 ммоль) (розчин в 750 мл води) при 0 °C. Додавали гідроксид амонію (71,3 мл, 457,6 ммоль) за тієї самої температури. Реакційну суміш нагрівали до 25 °C та перемішували протягом 3 год. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Тверду речовину відфільтровували та органічні розчинники видаляли у вакуумі. У реакційну суміш додавали воду та екстрагували за допомогою DCM (2 × 250 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Тверду речовину промивали етером з одержанням неочищеного діаміну, який застосовували як такий на наступній стадії (вихід: 16,7 г, 92 %).

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31 - 7,08 (m, 4H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,52 - 5,39 (m, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 8H), 3,71 - 3,61 (m, 4H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 2,87 - 2,67 (m, 4H), 1,31 - 1,27 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 570,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 7. Діетил-(Е)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]діінден-4,12-дикарбоксилат

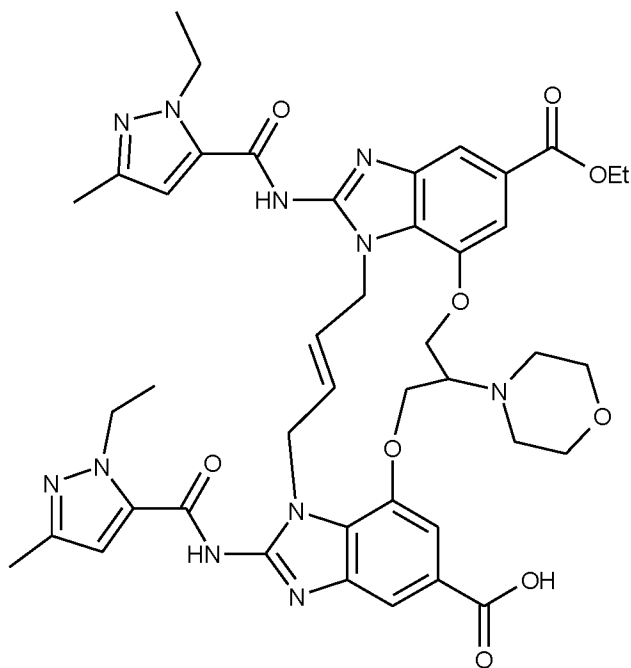
30



У перемішуваний розчин діетил-діетил-(Е)-1,13-діаміно-7-морфоліно-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-добензо[*b,j*][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3,11-дикарбоксилату (стадія 6, 14,3 г, 24,5 ммоль) в DMF (120 мл) додавали 1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбонілізотіоціанат (8,9 г, 45,6 ммоль) в 20 мл DMF при 0 °С та перемішували протягом 30 хв. Додавали EDC (13,8 г, 72,0 ммоль) та TEA (20,1 мл, 144,0 ммоль) при 0 °С, після чого реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Після завершення суміш концентрували за зниженого тиску, додавали воду й одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням неочищеного матеріалу. Потім його промивали за допомогою 50 % ЕА в гексані з видаленням неполярних домішок і потім за допомогою 10 % THF в ацетонітрилі з видаленням полярних домішок з одержанням чистого продукту (вихід: 10,0 г, 45 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 2H), 7,84 (d, *J*=1,3 Гц, 2H), 7,69 (d, *J*=1,4 Гц, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,62 - 5,49 (m, 2H), 4,97 - 4,82 (m, 4H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 4,38 - 4,24 (m, 6H), 3,76 - 3,62 (m, 4H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,35 (t, *J*=7,1 Гц, 6H), 1,28 (t, *J*=7,1 Гц, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 892,06 (M+H)⁺.

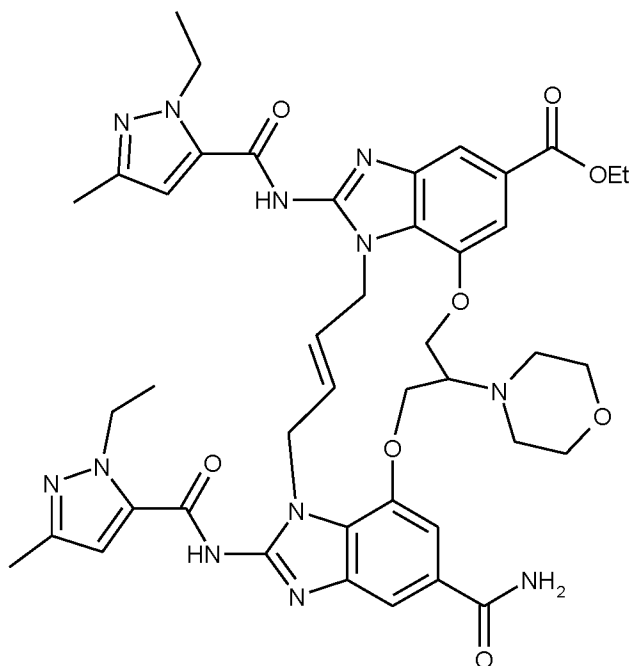
Стадія 8. (Е)-4-(Етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]діінден-12-карбонова кислота



У перемішуваний розчин діетил-(Е)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-
 5 cd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксилату (стадія 7, 1,0 г, 1,089 ммоль) в етанолі (20 мл) та THF (20 мл) додавали гідрат гідроксиду літію (0,183 г, 4,36 ммоль) шляхом розчинення в H₂O (об'єм: 5 мл) за кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. при 50 °С. Реакцію відстежували за допомогою LCMS, реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, та додавали воду, рН регулювали до кислотного шляхом застосування 1 н. HCl, тверду речовину
 10 осаджували, її фільтрували та висушували з одержанням (Е)-4-(етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбонової кислоти (600 мг, вихід 61,9 %).

LCMS (ESI): маса/заряд 864,06 (M+H)⁺.

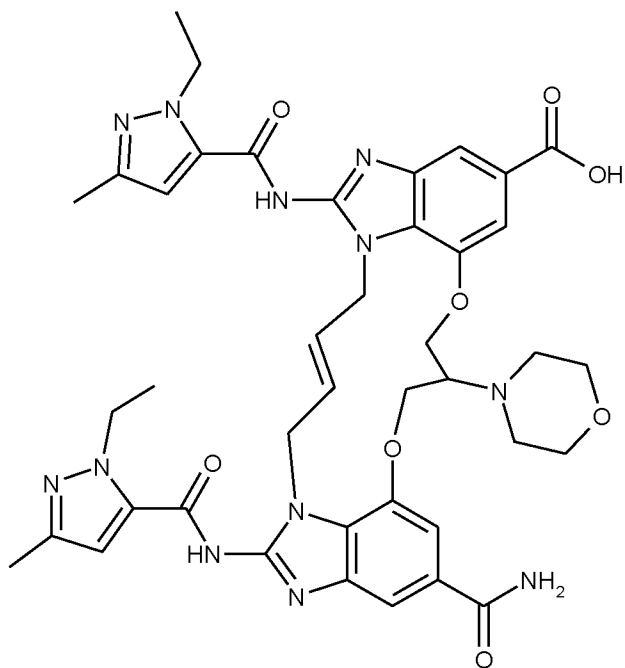
15 Стадія 9. Етил-(Е)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксилат



5 (E)-4-(Етоксикарбоніл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбонову кислоту (стадія 8, 1,0 г, 1,124 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл), EDC (0,470 г, 1,461 ммоль) та DIPEA (0,981 мл, 5,62 ммоль) додавали до неї. Додавали хлорид амонію (2,104 г, 39,3 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Реакційну суміш концентрували до сухого стану та потім додавали воду, одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням продукту (600 мг, 0,674 ммоль, вихід 60,9 %).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97 - 12,84 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,08 - 4,73 (m, 4H), 4,70 - 4,47 (m, 6H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 4H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,09 - 2,04 (m, 6H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,31 - 1,25 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 863,18 (M+H)⁺.

15 Стадія 10. (E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбонова кислота

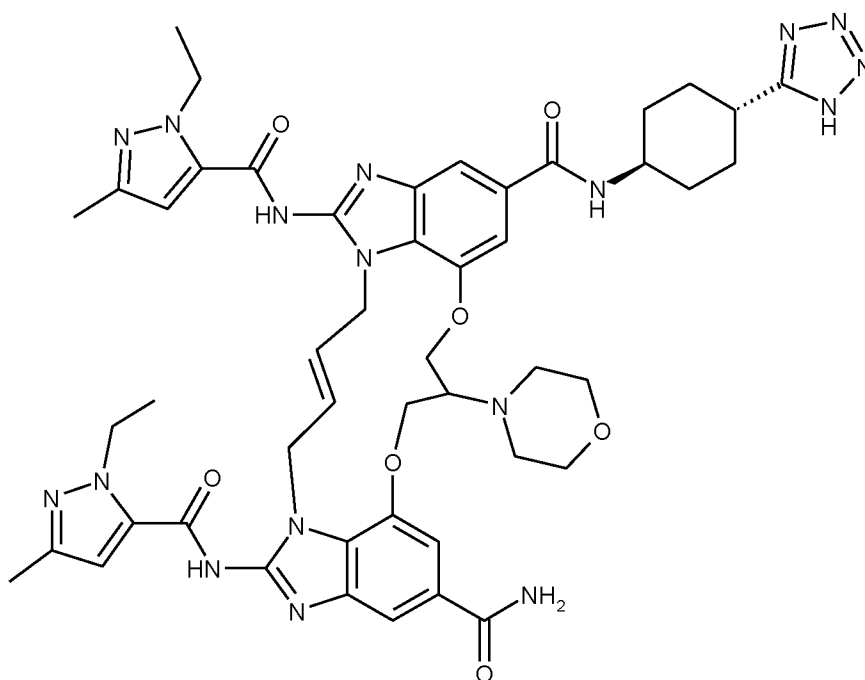


У перемішуваний розчин етил-етил-(Е)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-

5 карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксилату (стадія 9, 900 мг, 1,012 ммоль) в MeOH (10 мл) та THF (10 мл) додавали гідрат гідроксиду літію (425 мг, 10,12 ммоль) шляхом розчинення в H₂O (об'єм: 5 мл) за кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. при 50 °С. Реакцію відстежували за допомогою LCMS, реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, та додавали воду, рН регулювали до кислотного шляхом застосування 1 н. HCl, тверду речовину осаджували, її фільтрували та висушували з одержанням необхідного продукту (840 мг, вихід: 86 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,89 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 5,03 - 4,84 (m, 4H), 4,57 - 4,37 (m, 6H), 4,08 - 4,01 (m, 4H), 3,70 - 3,47 (m, 5H), 2,05 - 2,03 (m, 6H), 1,27 - 1,23 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 835,26 (M+H)⁺.

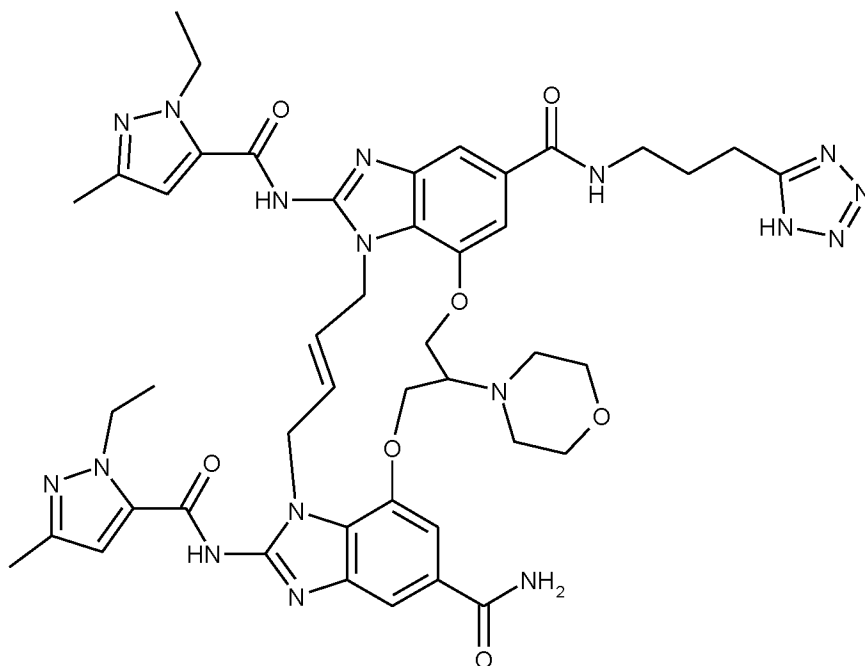
15 Стадія 11. (Е)-N-((1R,4R)-4-(1Н-Тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 24)



(Е)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4-карбонову кислоту (стадія 10, 600 мг, 0,697 ммоль) розчиняли в DMSO (10 мл), EDC (401 мг, 2,091 ммоль) та DIPEA (0,609 мл, 3,48 ммоль), гідрохлорид (1R,4R)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексан-1-аміну (284 мг, 1,394 ммоль) (пром. спол. 3b) додавали до неї. Додавали НОВТ (320 мг, 2,091 ммоль) та забезпечували перемішування реакційної суміші при к. т. протягом ночі. Реакцію відстежували за допомогою LCMS. Реакційну суміш концентрували з видаленням DIPEA та потім додавали воду, одержану тверду речовину фільтрували та висушували з одержанням неочищеного продукту. Очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою. (Вихід: 21,0 %)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,61 - 5,46 (m, 2H), 4,98 - 4,81 (m, 4H), 4,72 - 4,62 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 3H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 4H), 2,22 - 1,88 (m, 10H), 1,71 - 1,48 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 984,08 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,36 %.

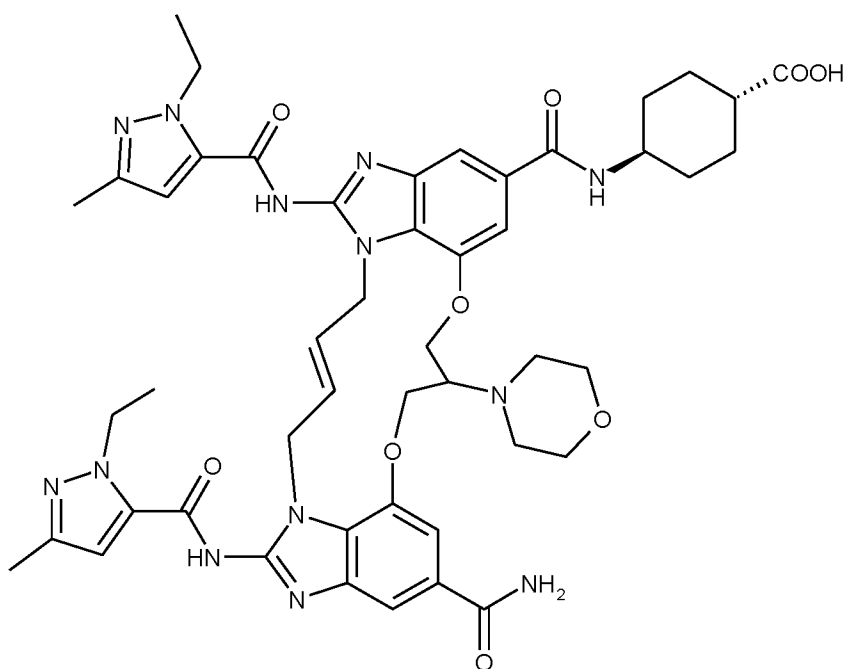
Приклад 25. (Е)-N-(3-(1Н-Тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'д']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 25)



Синтезували із продукту зі стадії 10 прикладу 24 та 3-(1H-тетразол-5-іл)пропан-1-аміну згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадії 11 прикладу 24. (Вихід: 26,0 %).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01-12,81 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,60-5,42 (m, 2H), 5,04-4,81 (m, 4H), 4,72-4,59 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 4H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 4H), 2,06 (s, 6H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 6H); LCMS (ESI): маса/заряд 944,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 99,22 %.

10 Приклад 26. (1R,4R)-4-((E)-12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діїнден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонова кислота (сполука 26)



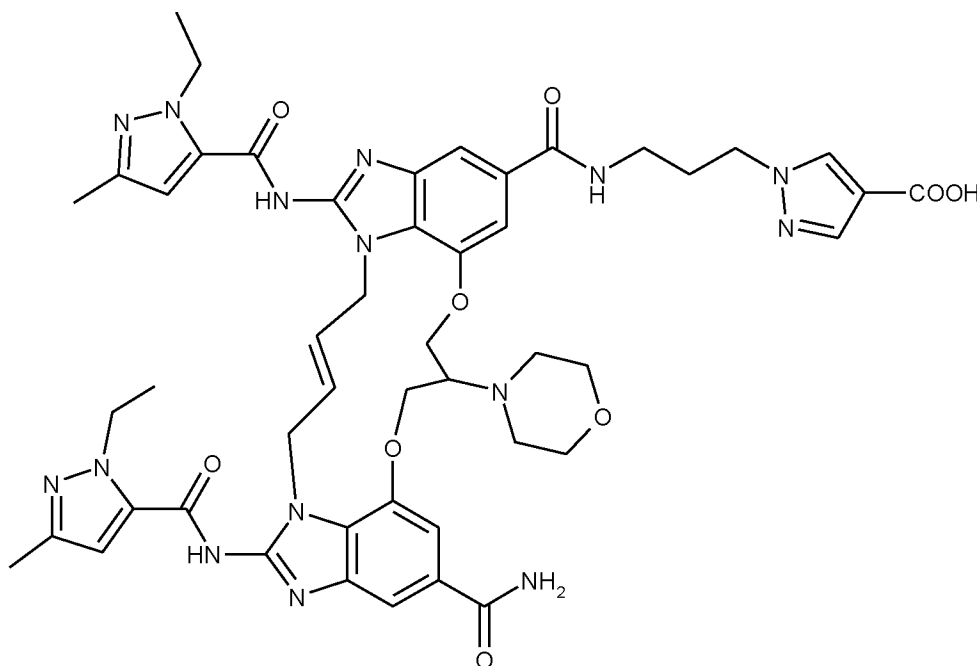
15

Синтезували із продукту зі стадії 10 прикладу 24 та гідрохлориду метил-(1R,4R)-4-аміноциклогексан-1-карбоксилату згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадіях 1 та 2

прикладу 14. (Вихід: 24,0 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 8,28-8,08 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,70-5,34 (m, 2H), 5,05-4,78 (m, 4H), 4,65 (t, J=11,6 Гц, 2H), 4,56-4,37 (m, 4H), 4,30-4,09 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,96-2,76 (m, 4H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,07-2,09 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 6H); LCMS (ESI) маса/заряд 960,20 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,02 %.

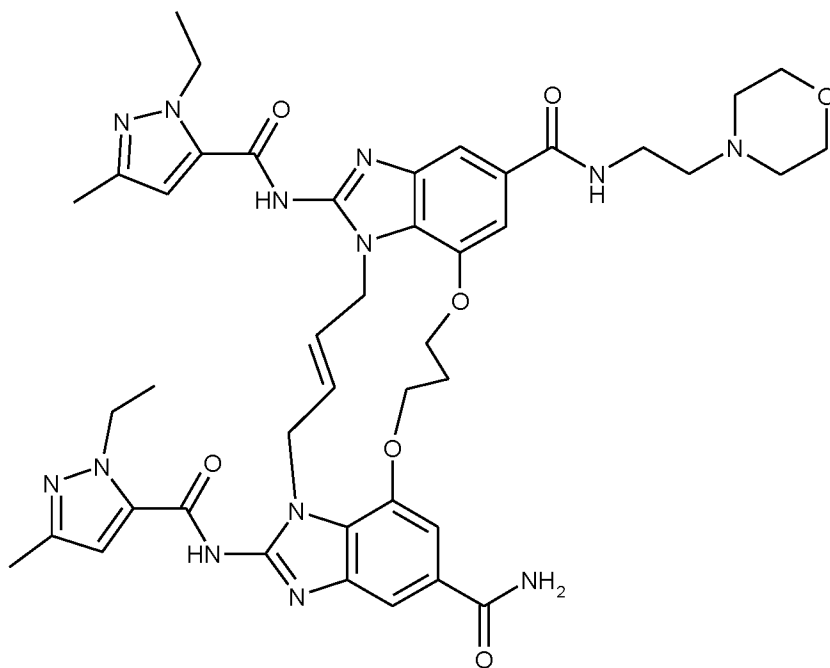
Приклад 27. (E)-1-(3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8-морфоліно-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонова кислота (сполука 27)



Синтезували із продукту зі стадії 10 прикладу 24 та етил-1-(3-амінопропіл)-1H-піразол-4-карбоксилату (пром. спол. 5) згідно з аналогічною процедурою, описаною на стадіях 1 та 2 прикладу 14. (Вихід: 28,0 %).

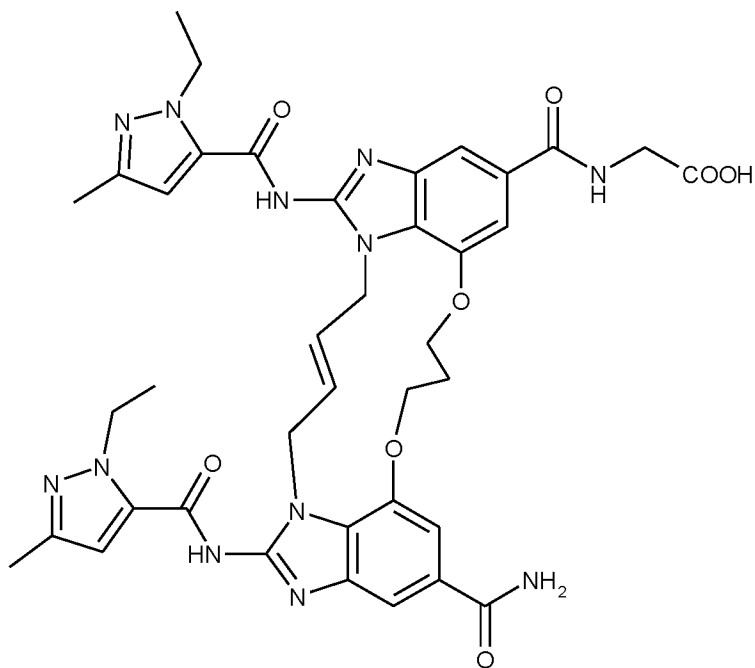
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,52 (d, J=4,1 Гц, 2H), 5,00-4,77 (m, 4H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,59-4,44 (m, 4H), 4,30-4,14 (m, 6H), 3,75-3,61 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 4H), 2,06 (s, 8H), 1,29-1,25 (m, 8H); LCMS (ESI): маса/заряд 986,21 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,26 %.

Приклад 28. Гідрохлорид (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(2-морфоліноетил)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 28)



Розчиняли (Е)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбову кислоту (проміжна сполука 1) (0,2 г, 0,27 ммоль) та 2-морфоліноетан-1-амін (0,17 г, 1,33 ммоль) в 5 мл DMF. Додавали TBUTU (0,17 г, 0,54 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,28 мл, 1,60 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням чистого продукту. Потім одержане перетворювали в його гідрохлоридну сіль шляхом перемішування з 3 н. розчином HCl в метанолі протягом 15 хв., суміш концентрували та одержану тверду речовину розтирали в порошок із діетиловим етером з одержанням солі у вигляді брудно-білої твердої речовини (15 мг, 6,5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95 (brs, 2H), 10,67 (brs, 1H), 8,95 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,56-5,42 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,55-4,42 (m, 8H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,83 (t, J=12,1 Гц, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,59 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,30-1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 862,18 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 98,18 %.

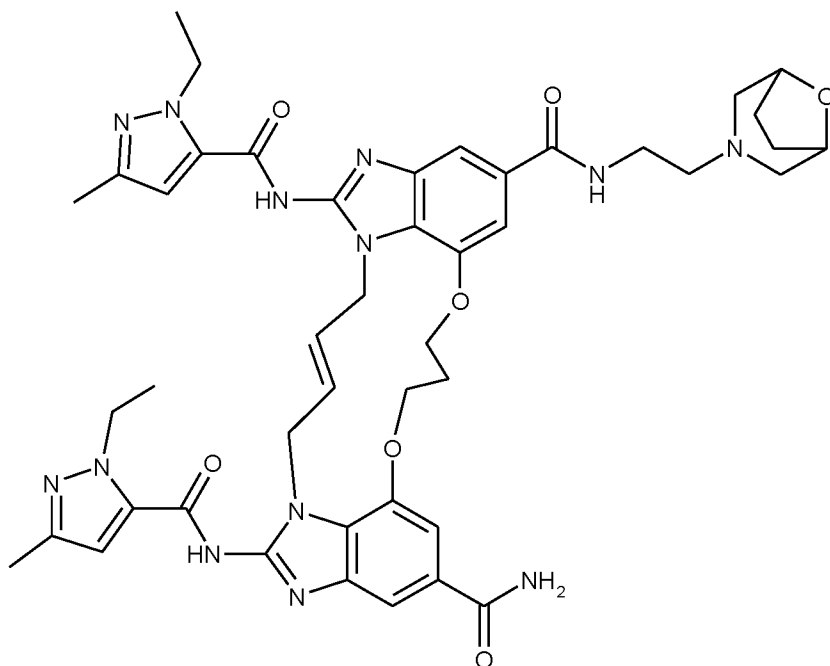
Приклад 29. (Е)-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоніл)гліцин (сполука 29)



Розчиняли (Е)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбову кислоту (проміжна сполука 1) (0,3 г, 0,40 ммоль) та трет-бутилгліцинат (0,17 г, 0,80 ммоль) в 5 мл DMF. Додавали TBTU (0,19 г, 0,60 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,28 мл, 1,60 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням проміжної сполуки, яка являла собою трет-бутиловий естер (70 мг, 20 %). LCMS: маса/заряд = 877,06 (M+H)⁺.

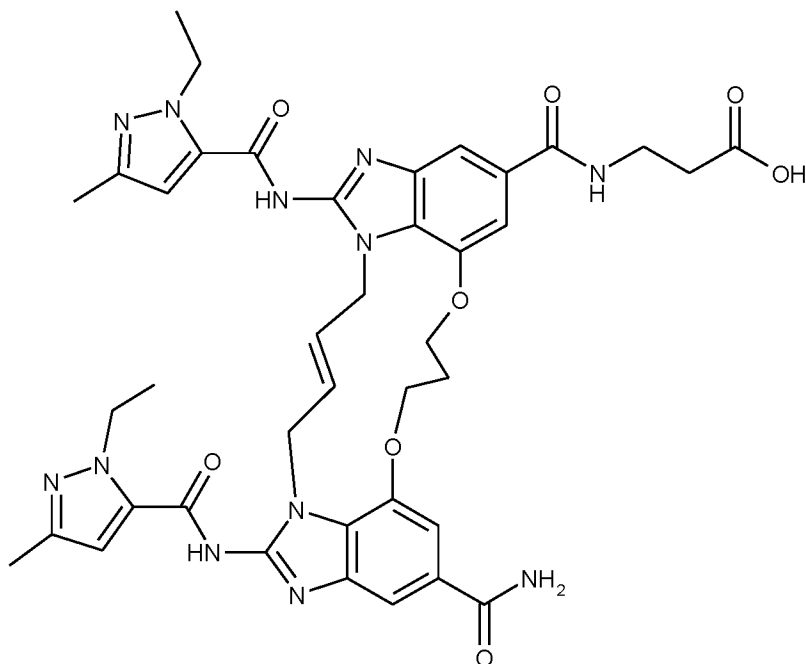
У перемішуваний розчин трет-бутил-(Е)-3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропаноату (70 мг, 0,08 ммоль) в 10 мл DCM додавали TFA (0,13 мл, 1,60 ммоль) та перемішували протягом 1 год. Після видалення захисної групи з групи трет-бутилу, що спостерігали за допомогою LCMS, реакційну суміш випарювали до сухого стану, та одержану тверду речовину промивали етером та висушували з одержанням кінцевого продукту (39 мг, 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,93 (brs, 2H), 8,86 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,38 (brs, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,54-5,48 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,47-4,41 (m, 4H), 3,96 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,30-1,24 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 807,04 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 100,0 %.

Приклад 30. Гідрохлорид (Е)-N-(2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 30)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)етан-1-аміну (пром. спол. 9) відповідно до аналогічної процедури, описаної для синтезу прикладу 28 (вихід = 80 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (bs, 1H), 9,07 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,57-5,43 (m, 2H), 4,89 (bs, 4H), 4,56-4,43 (m, 10H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,16 (t, J=10,7 Гц, 2H), 2,32-2,23 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,27 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 888,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,79 %.

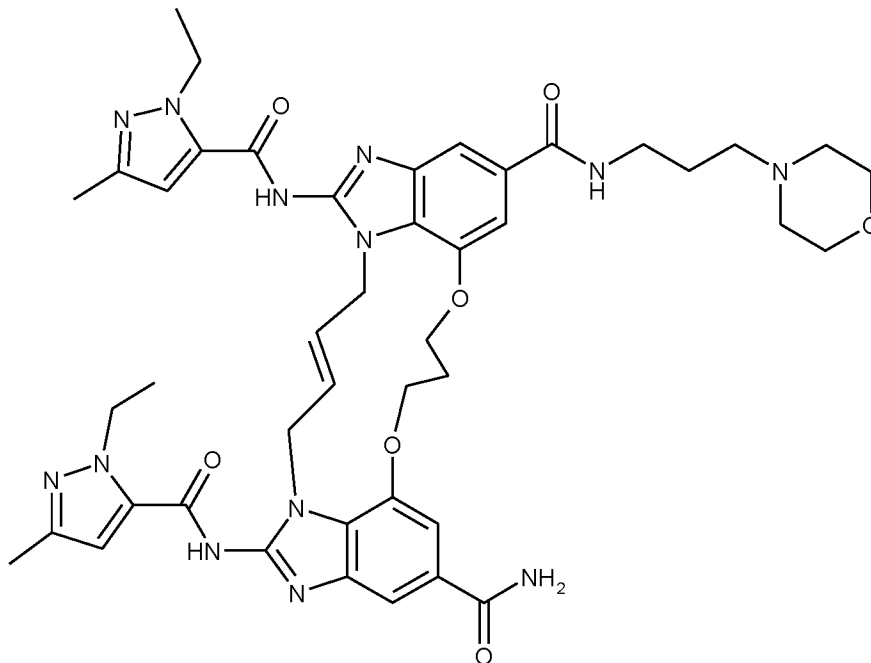
Приклад 31. (E)-3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діїнден-4-карбоксамідо)пропанова кислота (сполука 31)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та трет-бутил-3-амінопропаноату відповідно до аналогічної процедури, описаної для синтезу прикладу 29 (вихід = 40 мг, 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (brs, 2H), 8,56 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s,

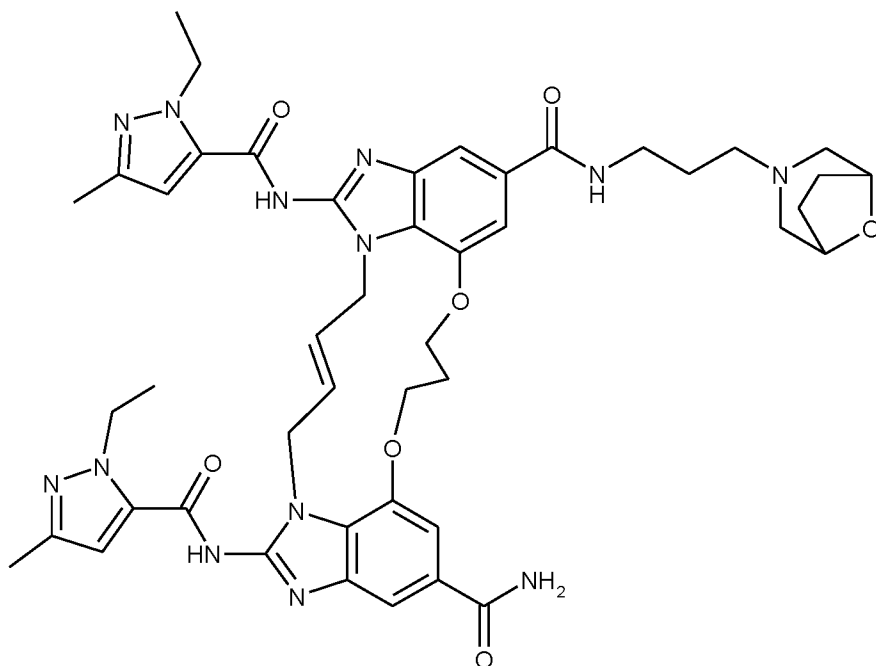
1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,51-5,48 (m, 2H), 4,88 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,0 Гц, 4H), 4,46-4,40 (m, 4H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,56-2,55 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,29-1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 821,05 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,18 %.

Приклад 32. Гідрохлорид (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-морфолінопропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 32)



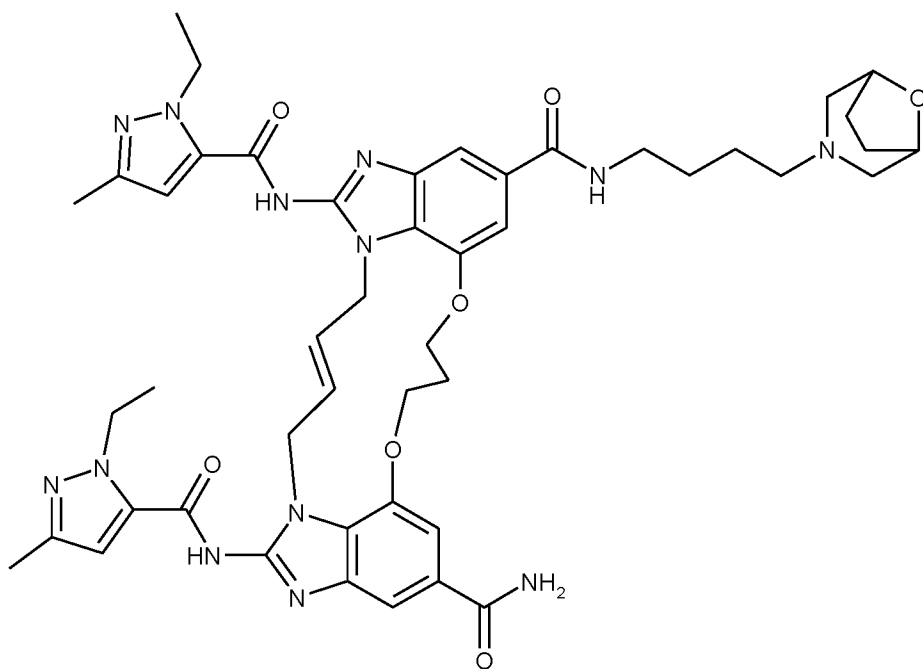
Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-морфолінопропан-1-аміну згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 61 мг, 14 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (brs, 2 H), 10,79 (s, 1H), 8,80 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,59-5,35 (m, 2H), 4,89 (bs, 4H), 4,60-4,46 (m, 8H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,80 (t, J=12,1 Гц, 2H), 3,47-3,33 (m, 4H), 3,21-3,01 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1, 1,4 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 876,18 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,25 %.

Приклад 33. Гідрохлорид (E)-N-(3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 33)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 10) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 60 мг, 14 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (brs, 1H), 8,80 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,63-5,35 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,61-4,39 (m, 10H), 3,40-3,25 (m, 4H), 3,09 (t, $J=10,2$ Гц, 4H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,27 (t, $J=7,1$, 1,5 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 902,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 99,17 %.

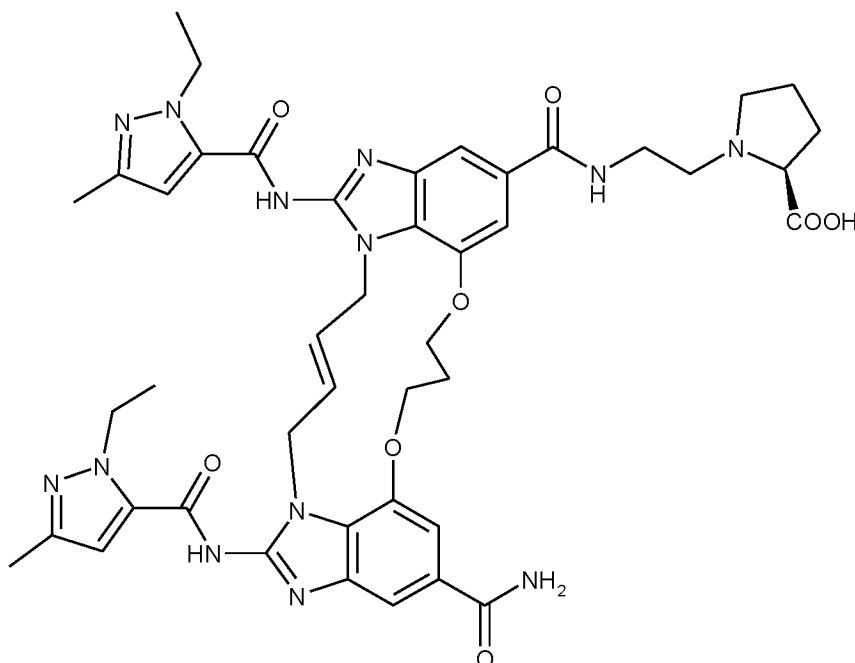
Приклад 34. Гідрохлорид (E)-N-(4-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазабіциклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діїден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 34)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 4-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-1-аміну (пром. спол. 11) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 20 мг, 7 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,92 (brs, 2H), 10,11 (brs, 1H), 8,65 (t, $J=5,7$ Гц, 1H),

8,03 (brs, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,59-5,39 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,56-4,44 (m, 10H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 915,57 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 98,36 %.

- 5 Приклад 35. Гідрохлоридна сіль (E)-(2-(4-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)етил)-L-проліну (сполука 35)



10

Розчиняли (E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 1) (0,25 г, 0,33 ммоль) та метил-(2-аміноетил)-L-пролінат (синтезували як в WO 2017202390) (0,11 г, 0,66 ммоль) в 5 мл DMF. Додавали TBUTU (0,22 г, 0,70 ммоль) із наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,23 мл, 1,33 ммоль) та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім DMF концентрували за зниженого тиску та до нього додавали воду, що зумовлювало осадження продукту. Осад фільтрували та промивали водою, та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням проміжної сполуки, що являла собою метиловий естер. LCMS: маса/заряд = 904,19 (M+H)⁺.

15

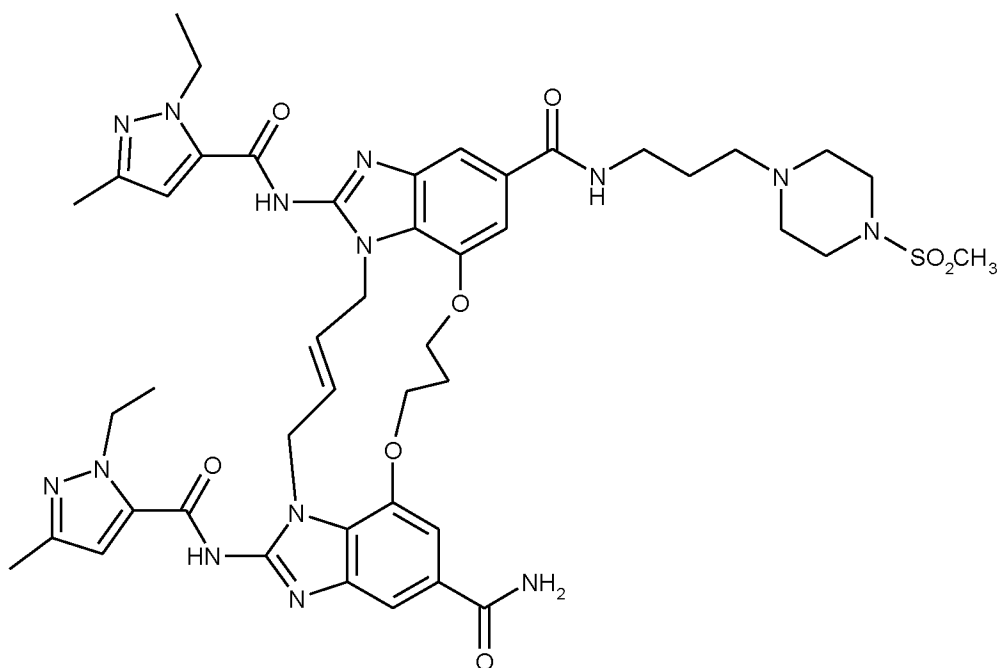
20

Потім метиловий естер (0,015 г, 0,017 ммоль) піддавали естерному гідролізу шляхом розчинення в 2,5 мл суміші THF-MeOH-H₂O (2:2:1) із наступним додаванням LiOH (4 г, 0,083 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі та леткі речовини концентрували з наступним додаванням 2 н. HCl, одержуючи в результаті осадження продукту кислоти. Осад фільтрували та промивали водою з одержанням кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 65 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (brs, 2H), 9,08 (brs, 1H), 8,06 (brs, 1H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,57-5,40 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,64-4,32 (m, 10H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,76-3,54 (m, 4H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 10H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 890,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 95,03 %.

25

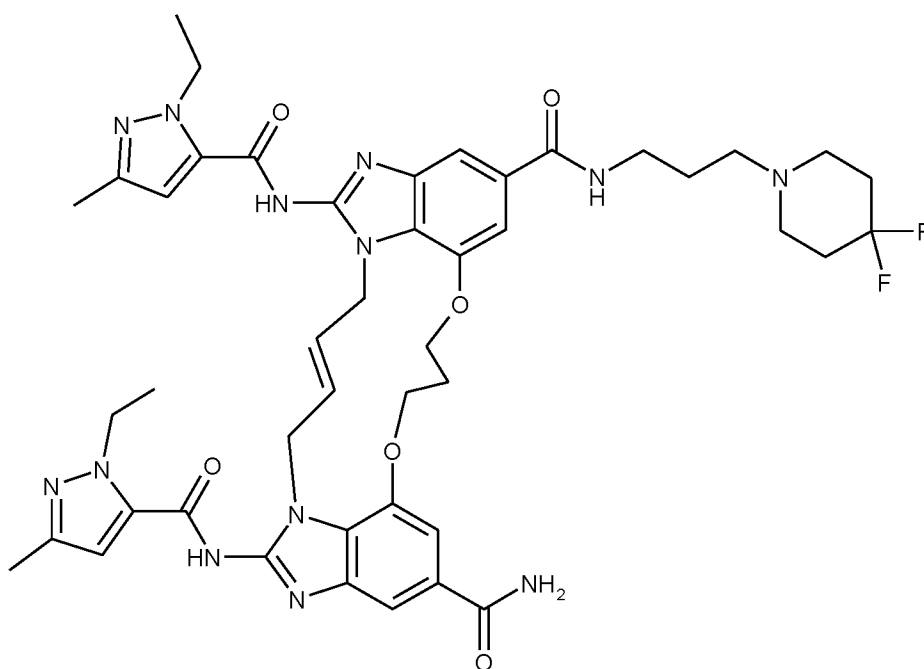
30

Приклад 36. Гідрохлорид (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 36)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)пропан-1-аміну (синтезували як в US 20070293494) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 60 мг, 13 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,85 (brs, 2H) 10,84 (brs, 1H), 8,78 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,57-5,41 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,56-4,51 (m, 4H), 4,46-4,43 (m, 4H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 953,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; чистота згідно з HPLC: 99,88 %.

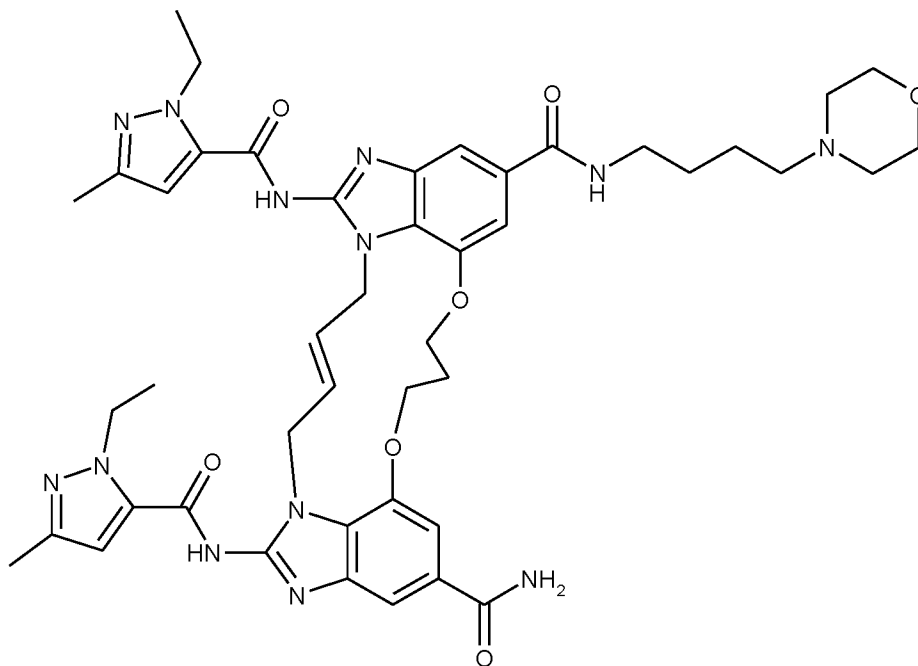
Приклад 37. Гідрохлорид (Е)-N-(3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 37)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну (синтезували як в US 20050256153) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу

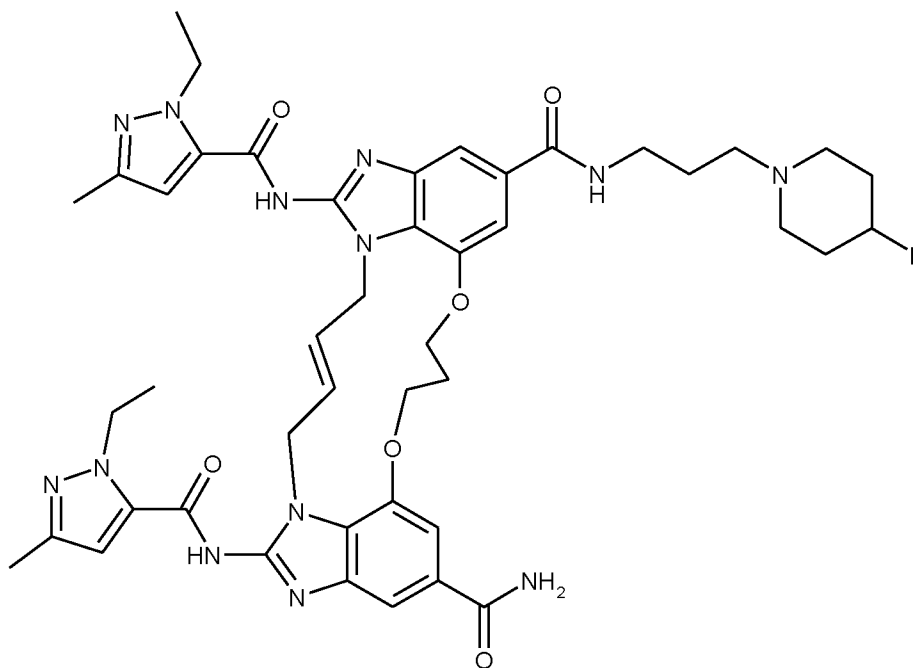
прикладу 28 (вихід = 65 мг, 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,95 (brs, 2H), 10,66 (s, 1H), 8,74 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,02 (brs, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,39 (brs, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,57-5,40 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,52 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 4,43 (q, $J=5,8$ Гц, 4H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 4H), 2,41-2,28 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 6H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,27 (td, $J=7,1, 1,7$ Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 910,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 99,03 %.

Приклад 38. Гідрохлорид (Е)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(4-морфолінобутил)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 38)



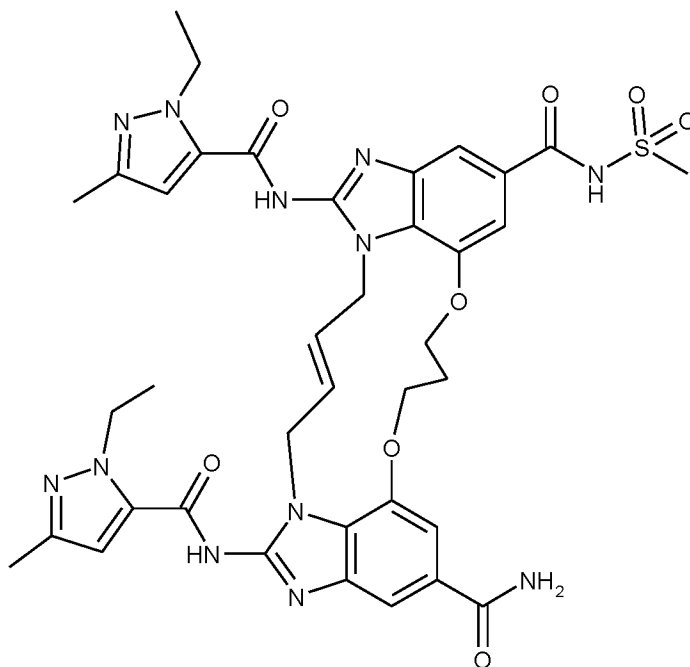
Синтезували із проміжної сполуки 1 та 4-морфолінобутан-1-аміну (синтезували як в Eur. J. Med. Chem., 2014, 84:200-205) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 20 мг, 8 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,72 (brs, 1H), 8,65 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,39 (brs, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,58-5,39 (m, 2H), 4,89 (m, 4H), 4,53 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 4,46-4,43 (m, 4H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,76 (s, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 890,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 96,77 %.

Приклад 39. Гідрохлорид (Е)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 39)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 12) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 15 мг, 5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95 (brs, 2H), 10,42 (s, 1H), 8,78 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (brs, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,61-5,40 (m, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,48-4,41 (m, 4H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 4H), 3,19-3,00 (m, 4H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 892,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,79 %.

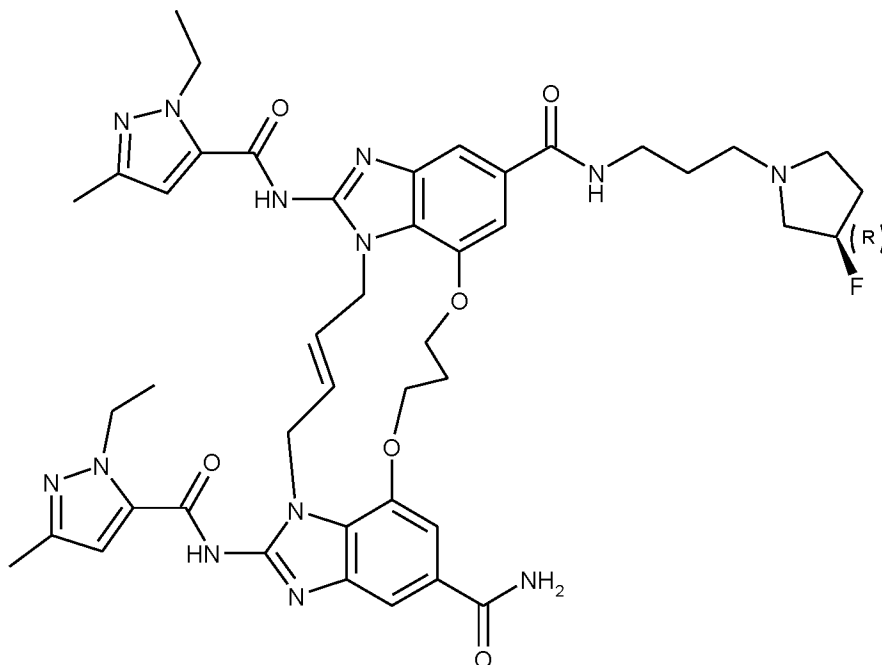
Приклад 40. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(метилсульфоніл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 40)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та метансульфонаміду згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97-12,88 (m, 2H), 12,18 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (brs,

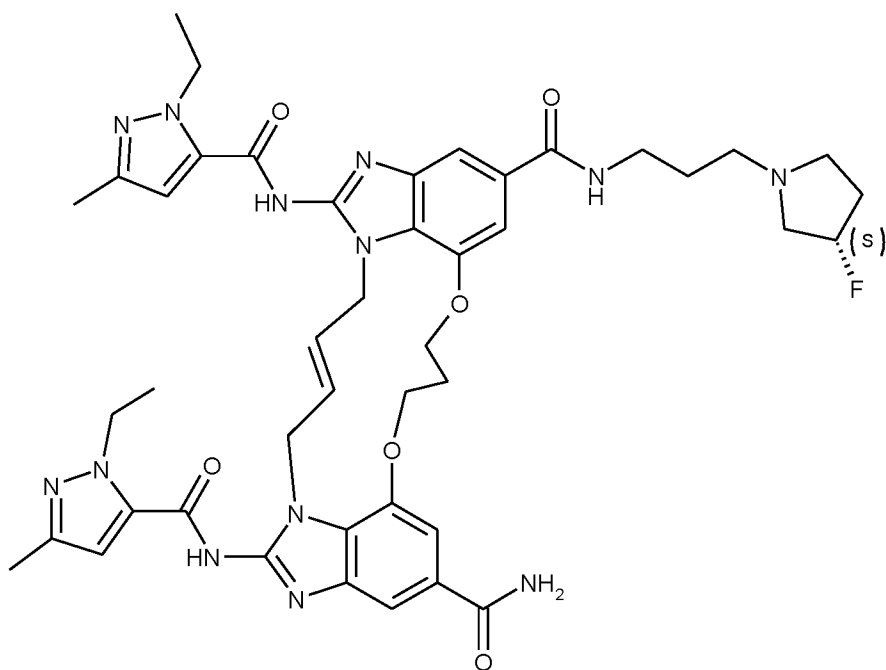
1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,54 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (t, J=5,3 Гц, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 6H), 1,27 (t, J=7,2 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 826,92 (M+H)+.

- Приклад 41. (R,E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 41)



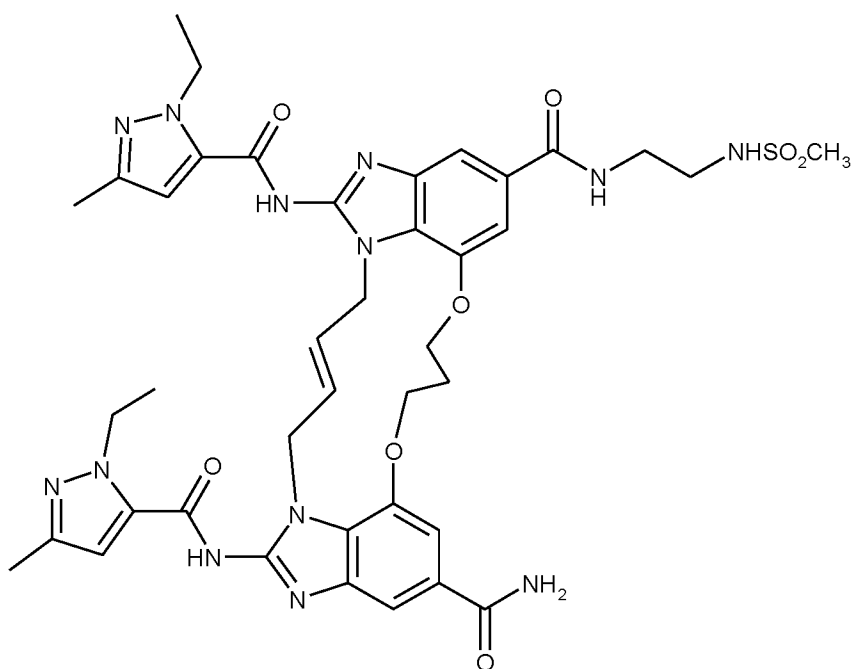
- 10 Синтезували із проміжної сполуки 1 та (R)-3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 13) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 20 мг, 7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 2H), 8,51 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,32-5,07 (m, 1H), 4,89 (brs, 4H), 4,54 (t, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (d, J=5,2 Гц, 4H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,98-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,26 (d, J=7,3 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 878,19 (M+H)+; чистота згідно з HPLC: 97,69 %.

- Приклад 42. (S,E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 42)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та (S)-3-(3-фторпіролідін-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 14) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 18 мг, 6 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67-8,40 (m, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (d, J=5,2 Гц, 4H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд = 878,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 95,28 %.

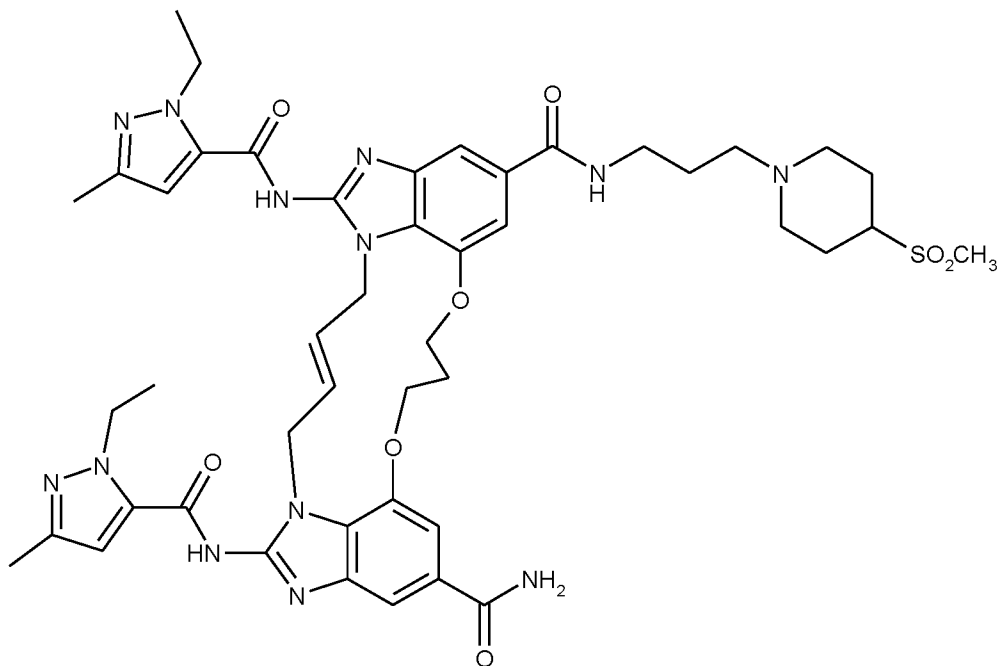
Приклад 43. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(2-(метилсульфонамідо)етил)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 43)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та N-(2-аміноетил)метансульфонаміду (синтезували як в Organometallics, 2012, 31(16):5958-5967) згідно з аналогічною процедурою, описаною для

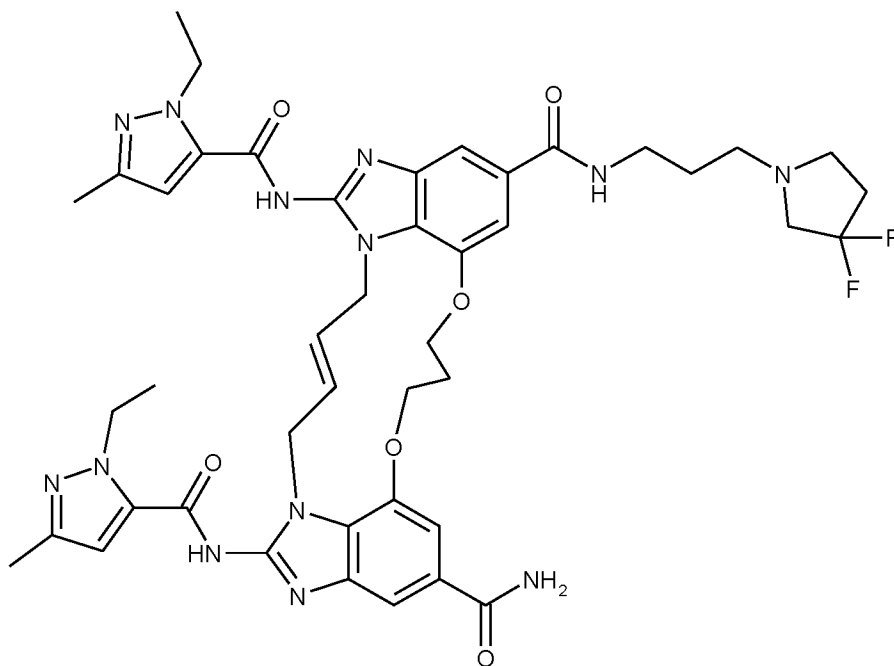
синтезу прикладу 28 (вихід = 18 мг, 5 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,89 (brs, 2H), 8,57 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 7,19 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,66-4,31 (m, 8H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,35-1,20 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 870,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 96,74 %.

Приклад 44. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 44)



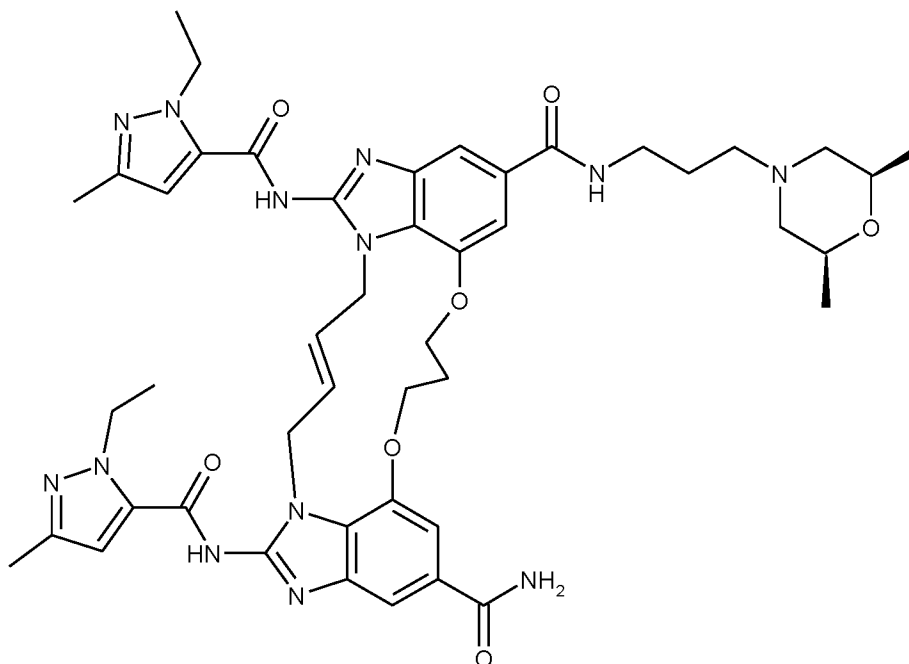
Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 15) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 9 мг, 3 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,87 (brs, 2H), 8,48 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,69 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,66-4,19 (m, 8H), 3,26-3,15 (m, 3H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,31-1,18 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 952,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); чистота згідно з HPLC: 98,13 %.

Приклад 45. (E)-N-(3-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 45)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)пропан-1-аміну (пром. спол. 16) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 18 мг, 5 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,89 (brs, 2H), 8,50 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,69-4,21 (m, 8H), 2,89 (t, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,48-2,15 (m, 8H), 2,07 (s, 6H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 896,19 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; чистота згідно з HPLC: 96,30 %.

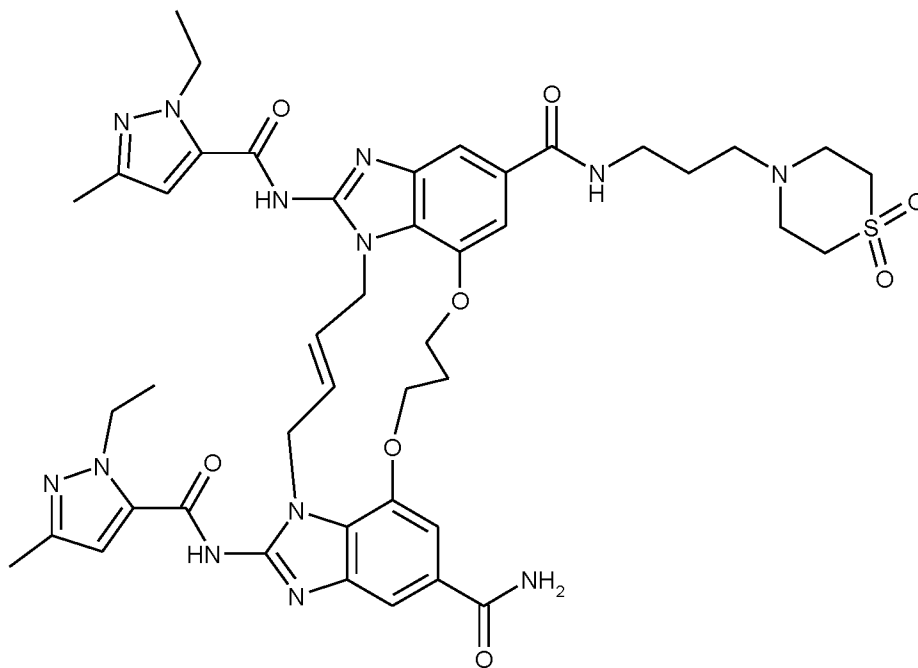
Приклад 46. Гідрохлорид (E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 46)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)пропан-1-аміну (синтезували як в WO 2005058871) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 50 мг, 11 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,87 (brs, 2H), 8,48 (t, $J=5,5$ Гц,

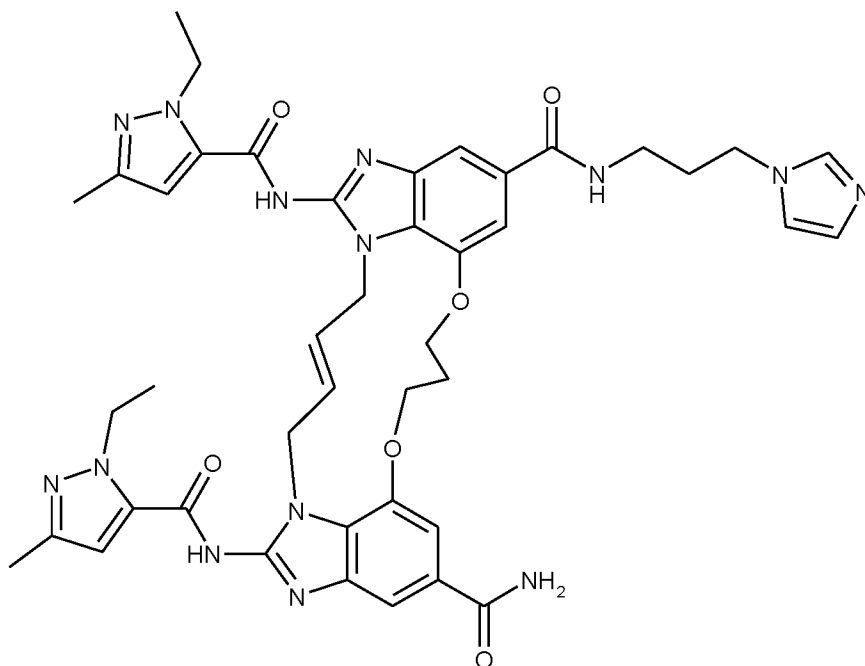
1H), 8,00 (brs, 1H), 7,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,52 (t, J=7,2 Гц, 4H), 4,43 (d, J=5,6 Гц, 4H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,57 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 904,31 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,10 %.

Приклад 47. Гідрохлорид (E)-N-(3-(1,1-діоксидотіоморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 47)



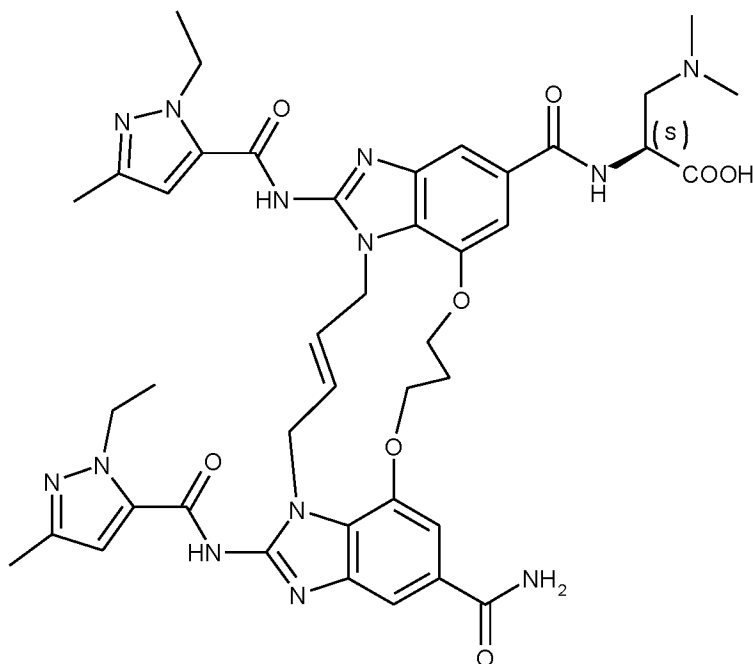
Синтезували із проміжної сполуки 1 та 4-(3-амінопропіл)тіоморфолін-1,1-діоксиду (синтезували як в WO 2014104272) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 60 мг, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (brs, 2H), 8,48 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (q, J=5,4 Гц, 4H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,93-2,88 (m, 4H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 925,19 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,03 %.

Приклад 48. (E)-N-(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 48)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 18 мг, 5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (brs, 2H), 8,53 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 7,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (brs, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (q, J=5,2 Гц, 4H), 4,05 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,98 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,31-1,23 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 856,93 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 95,10 %.

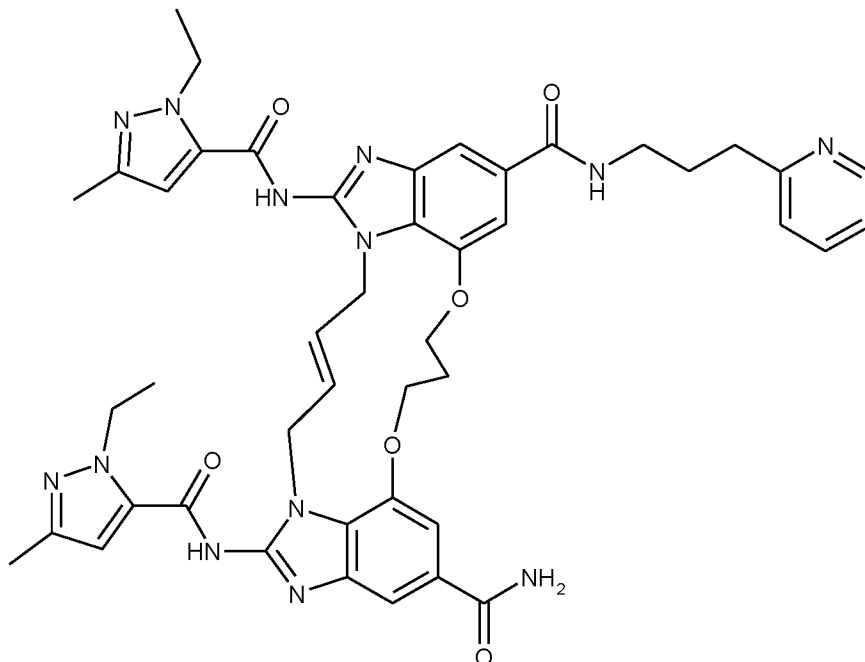
Приклад 49. (S,E)-2-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)-3-(диметиламіно)пропанова кислота (сполука 49)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та метил-(S)-2-аміно-3-(диметиламіно)пропаноату 2,2,2-трифторацетату (синтезували як в EP 1366018, 2016) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 10 мг, 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (s,

2H), 8,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (dd, J=4,0, 1,2 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=4,7, 1,3 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (d, J=1,7 Гц, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,52-4,40 (m, 9H), 3,07-2,85 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 6H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 864,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 96,40 %.

- 5 Приклад 50. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(піридин-2-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 50)

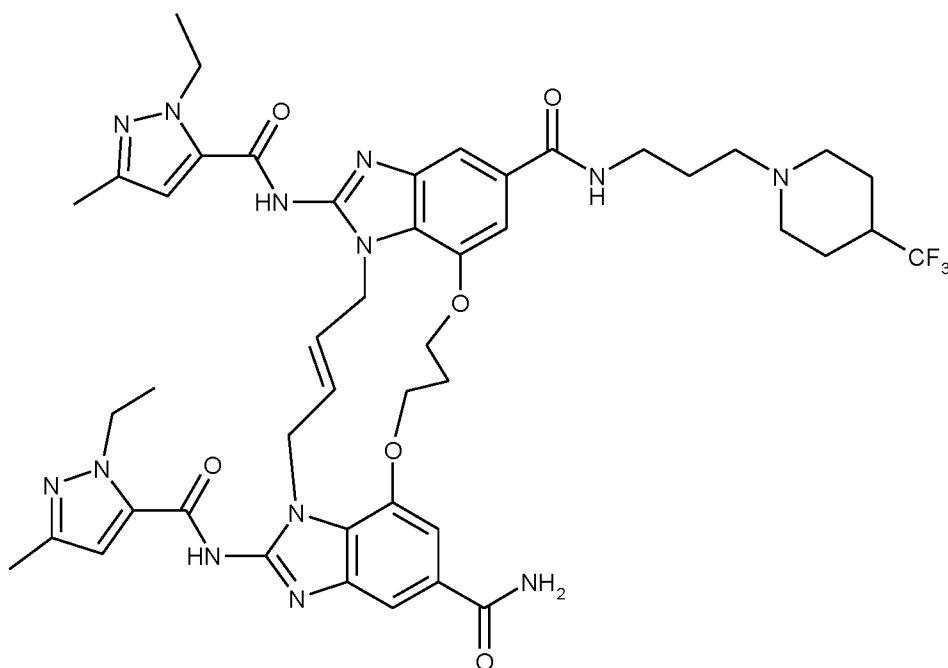


10

Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну (синтезували як в MedChemComm, 2014, 5(1):72-81) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 80 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (brs, 2H), 8,60-8,52 (m, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,47-4,40 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 868,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,49 %.

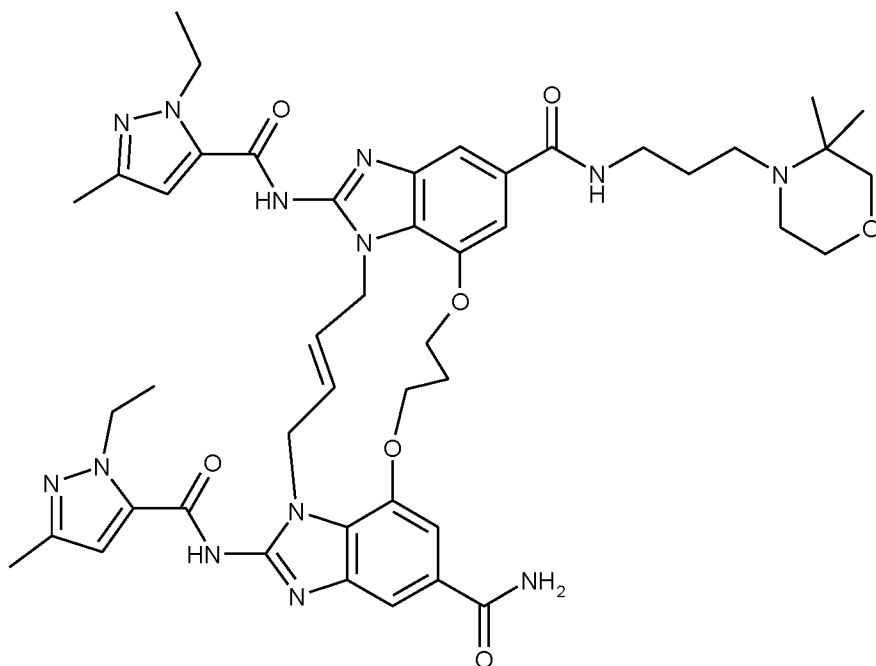
15

- 20 Приклад 51. (E)-1,15-біс(1-Етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду форміат (сполука 51)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (синтезували як в US 2005/256153) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 60 мг, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 2H), 8,48 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,54 (t, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (q, J=5,2 Гц, 4H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 942,20 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,43 %.

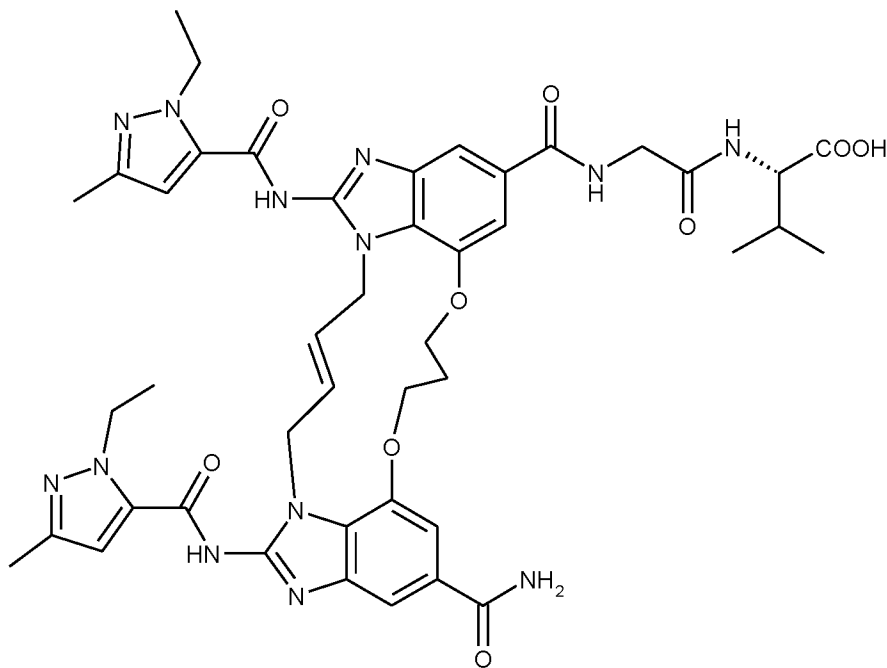
Приклад 52. (E)-N-(3-(3,3-Диметилморфоліно)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']дінден-4,12-дикарбоксамід (сполука 52)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 3-(3,3-диметилморфоліно)пропан-1-аміну (пром. спол. 17) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 6 мг,

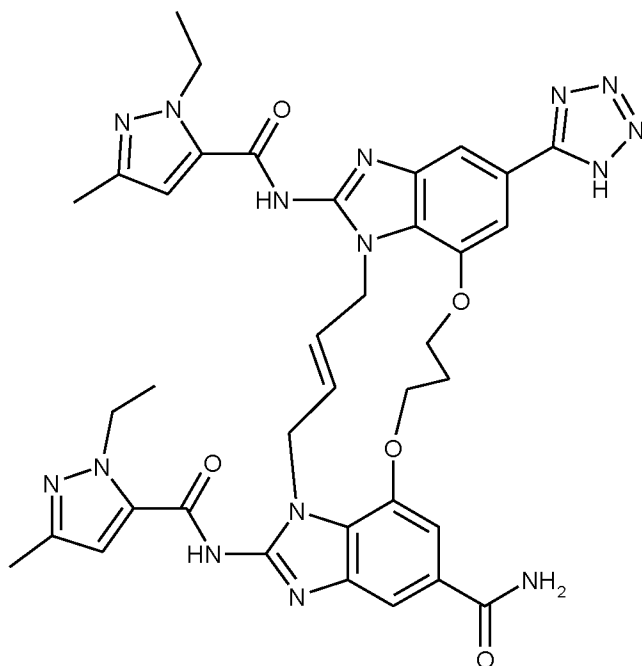
2 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,86 (brs, 2H), 8,43 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,71 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 4,43 (q, $J=5,5$ Гц, 4H), 3,60 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,65 (p, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 6H), 0,94 (s, 6H); LCMS: маса/заряд = 904,19 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; чистота згідно з HPLC: 96,54 %.

Приклад 53. (E)-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоніл)гліцил-L-валін (сполука 53)

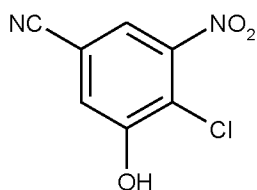


Синтезували із проміжної сполуки 1 та трет-бутилгліцил-L-валінату (синтезували як в Eur. J. Org. Chem., 2017, 37:5592-5596) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 29. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,91 (brs, 2H), 8,75 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,02 (brs, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (brs, 2H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (brs, 4H), 4,53 (d, $J=7,4$ Гц, 4H), 4,43 (d, $J=5,2$ Гц, 4H), 4,16 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 1H), 2,30 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,27 (t, $J=7,2$ Гц, 6H), 0,89 (dd, $J=6,9, 1,6$ Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 906,19 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 54. (E)-N,N'-(12-Карбамоїл-4-(1H-тетразол-5-іл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-1,15-діїл)біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамід) (сполука 54)



Стадія 1. Синтез 4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензонітрилу

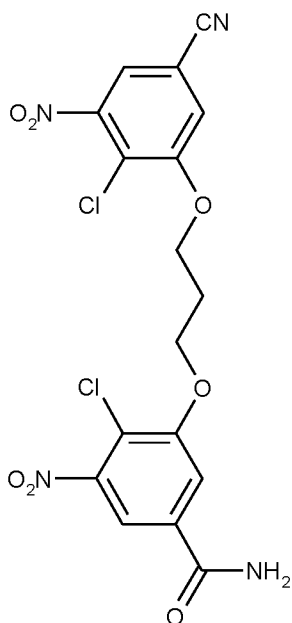


5

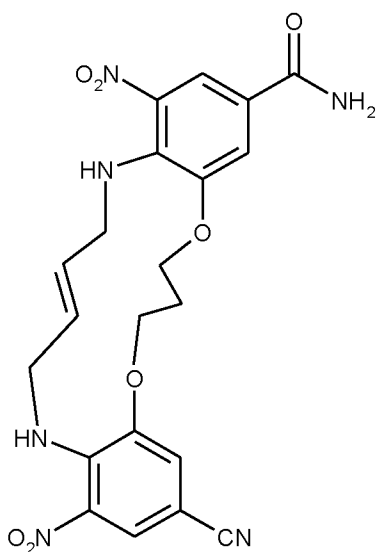
Додавали 4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензамід (2,0 г, 9,23 ммоль) до трихлорметилхлорформіату (7,31 г, 36,9 ммоль) в 25 мл ацетонітрилу та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Хід реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакційну суміш гасили шляхом додавання води. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднаний органічний розчин промивали сольовим розчином та висушували над Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=1,9$ Гц, 1H).

10

Стадія 2. Синтез 4-хлор-3-(3-(2-хлор-5-ціано-3-нітрофенокси)пропокси)-5-нітробензаміду



- 5 4-Хлор-3-гідрокси-5-нітробензамід (500 мг, 2,31 ммоль) розчиняли в 6 мл NMP в флаконі для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл, та до нього додавали 1,3-дибромпропан (1,4 г, 6,93 ммоль) із наступним додаванням DIPEA (1,21 мл, 6,93 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 3 год. в мікрохвильовій печі. Потім суміш виливали в 100 мл води та водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний розчин
- 10 промивали сольовим розчином та висушували над Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням 3-(3-бромпропокси)-4-хлор-5-нітробензаміду як проміжної сполуки. Вказане розчиняли в 6 мл NMP в флаконі для мікрохвильової обробки об'ємом 20 мл, та до нього додавали 4-хлор-3-гідрокси-5-нітробензонітрil (458 мг, 2,31 ммоль) із наступним додаванням DIPEA (1,21 мл, 6,93 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 3 год. в мікрохвильовій печі. Потім суміш виливали в 100 мл води, та осаджений продукт фільтрували та висушували. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 - 8,23 (m, 1H), 8,08 (dd, J=10,8, 1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,20 - 2,18 (m, 2H).
- 15 Стадія 3. Синтез (E)-11-ціано-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6H-дibenzo[b,j][1,12]діокса[4,9]діазациклопентадецин-3-карбоксаміду
- 20

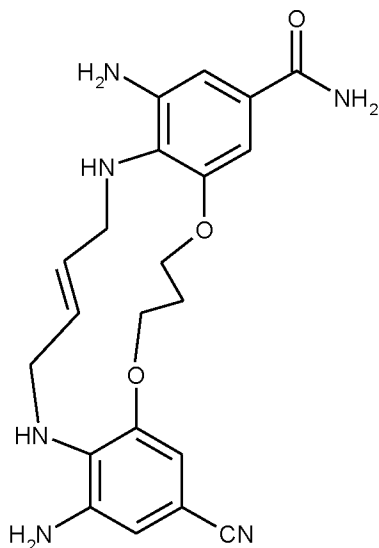


4-Хлор-3-(3-(2-хлор-5-ціано-3-нітрофенокси)пропокси)-5-нітробензамід (1,1 г, 2,42 ммоль)

розчиняли в 10 мл DMSO, та додавали дигідрохлорид (Е)-бут-2-ен-1,4-діаміну (0,38 г, 2,42 ммоль) із наступним додаванням DIPEA (3,38 мл, 19,33 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 12 год. Потім реакційну суміш виливали в 100 мл води, та продукт осаджувався у вигляді твердої речовини, яку фільтрували та висушували. LCMS: маса/заряд = 469,09 (M+H)⁺.

5

Стадія 4. Синтез (Е)-1,13-діаміно-11-ціано-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-дibenзо[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксаміду



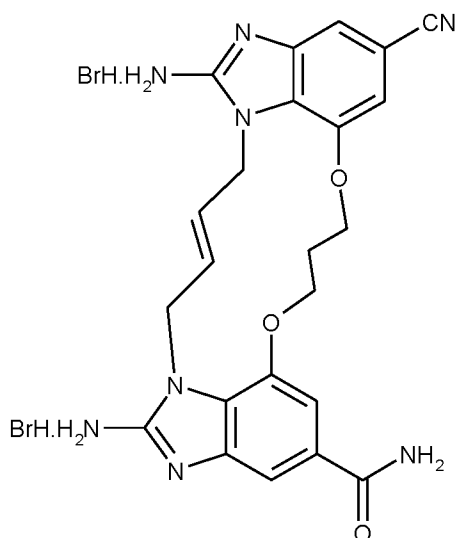
10

(Е)-11-Ціано-1,13-динітро-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-дibenzo[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксамід (1 г, 4,27 ммоль) розчиняли в суміші 25 THF та 10 мл MeOH та до нього додавали розчин гідросульфїту натрію (7,43 г, 42,7 ммоль) в 50 мл води при 0 °C із наступним додаванням водного розчину аміаку (9,24 мл, 107 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., та після завершення реакції відповідно до LCMS леткі речовини концентрували та залишок декілька разів екстрагували за допомогою суміші THF та етилацетату 1:1. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували як такий на наступній стадії. LCMS: маса/заряд = 409,29 (M+H)⁺.

15

20

Стадія 5. Синтез (Е)-1,15-діаміно-4-ціано-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діїнден-12-карбоксаміду дигідробромїду



25

(Е)-1,13-Діаміно-11-ціано-7,8,14,15,18,19-гексагідро-6Н-дibenzo[b,j][1,12]діокса[4,9]діазаціклопентадецин-3-карбоксамід (700 мг, 1,714 ммоль)

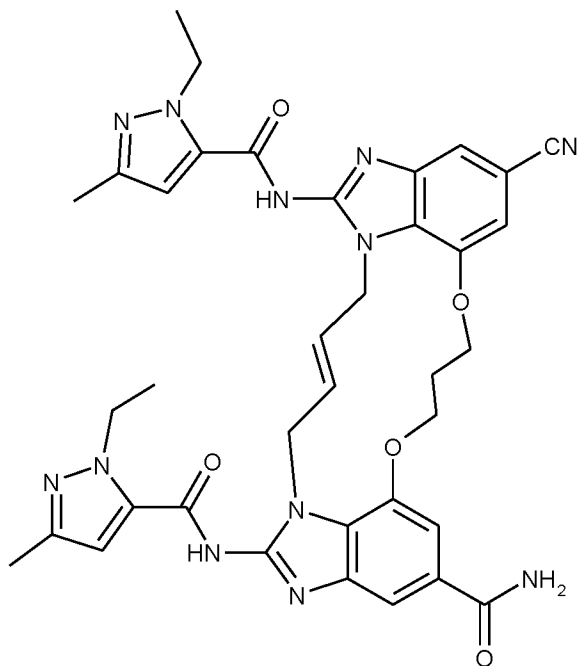
суспендували в 50 мл DMF та до нього додавали ціанобромід (1,8 г, 17,14 ммоль). Забезпечували перемішування суміші протягом ночі за кімнатної температури, та суспензія повільно перетворювалась в однорідний розчин зеленого кольору. Хід реакції відстежували за допомогою LCMS. Після завершення DMF концентрували за зниженого тиску, й одержану

тверду речовину промивали сумішшю MeCN-MeOH (7:3) та фільтрували з одержанням продукту у вигляді дигідробромідної солі. LCMS: маса/заряд = 459,29 (M+H)⁺.

Стадія 6. (E)-N,N'-(12-Карбамоїл-4-ціано-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-

тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-1,15-діїл)біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-

карбоксамід)



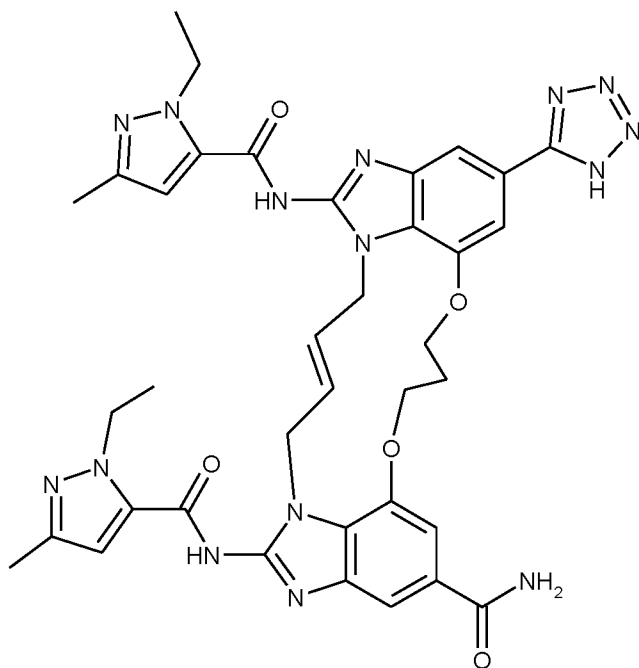
Розчиняли (E)-1,15-діаміно-4-ціано-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксаміду дигідробромід (150 мг, 0,24 ммоль) та 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбонову кислоту (112 мг, 0,72 ммоль) в 5 мл NMP, та до них додавали DIPEA (0,34 мл, 1,93 ммоль) із наступним додаванням HATU (276 мг, 0,725 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при к. т. із наступним нагріванням при 130°C в мікрохвильовій печі протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш виливали в холодний насичений сольовий розчин та осаджену коричневу

тверду речовину фільтрували. Тверду речовину декілька разів промивали ацетонітрилом та очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням чистого продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 - 7,31 (m, 4H), 6,56 (d, J=14,8 Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,62 - 4,32 (m, 9H), 2,29 (d, J=10,0 Гц, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,32 - 1,22 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 731,65 (M+H)⁺.

Стадія 7. (E)-N,N'-(12-Карбамоїл-4-(1H-тетразол-5-іл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-

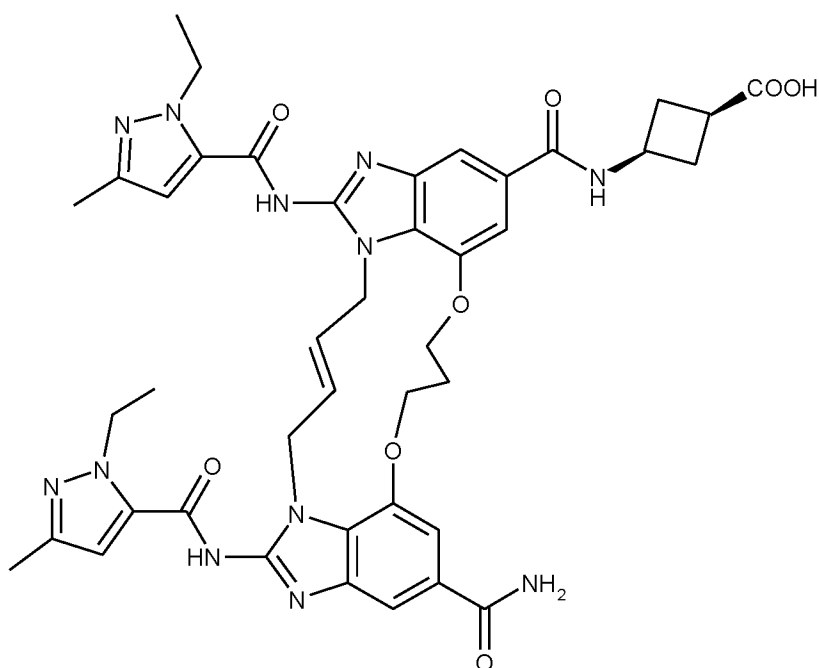
2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-1,15-діїл)біс(1-етил-3-метил-

1H-піразол-5-карбоксамід)



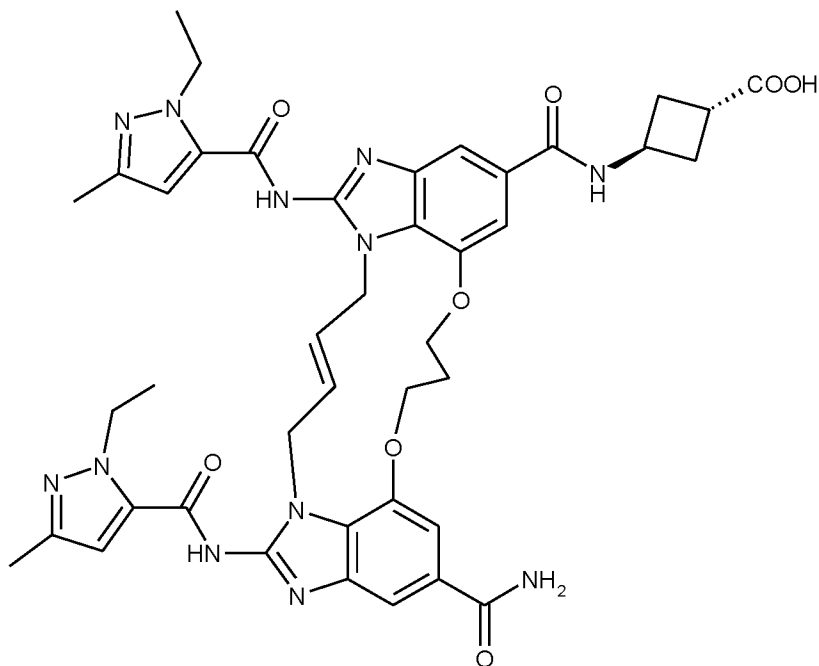
(E)-N,N'-(12-Карбамоїл-4-ціано-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-1,15-діїл)біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамід) (170 мг, 0,233 ммоль) розчиняли в 10 мл DMF в герметичній пробірці. Додавали азид натрію (378 мг, 5,82 ммоль) та хлорид амонію (311 мг, 5,82 ммоль) та реакційну суміш нагрівали протягом 4 год. при 120 °С. Після завершення реакції DMF відганяли та додавали воду, що приводило до осадження неочищеного продукту. Тверду речовину фільтрували та очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням чистого продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,99 - 12,85 (m, 2H), 8,01 (brs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (brs, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,61 - 5,45 (m, 2H), 4,90 (brs, 4H), 4,60 - 4,50 (m, 4H), 4,50 - 4,32 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,31 - 1,25 (m, 6H); LCMS: маса/заряд = 774,16 (M+H)⁺.

Приклад 55. (1S,3S)-3-((E)-4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонова кислота (сполука 55)



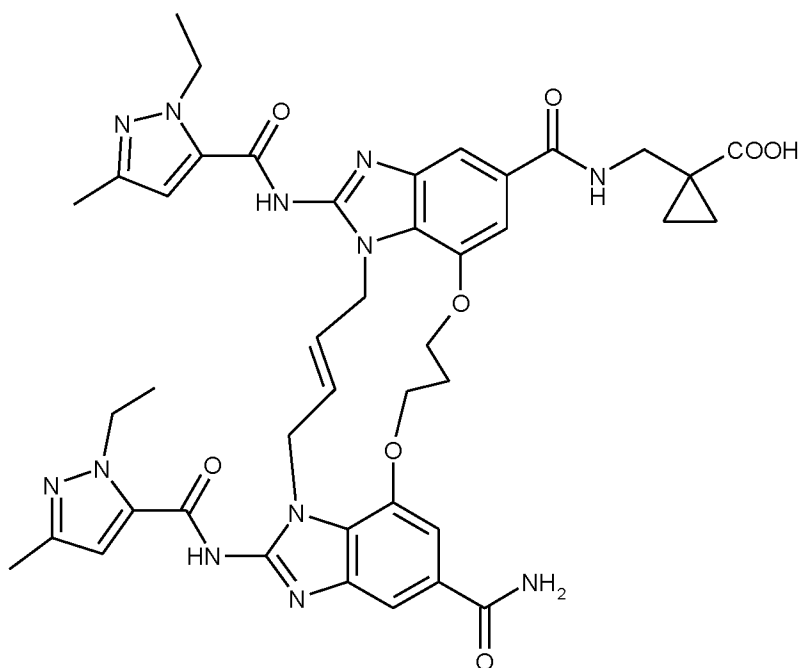
Синтезували із проміжної сполуки 1 та етил-(1S,3S)-3-аміноциклобутан-1-карбоксилату (пром. спол. 18) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 25 мг, 54 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 2H), 8,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (dd, J=6,9, 1,2 Гц, 2H), 7,53 (d, J=11,0 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (d, J=8,0 Гц, 4H), 2,46 (t, J=4,8 Гц, 5H), 2,27 (dd, J=20,0, 9,5 Гц, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 6H). LCMS: маса/заряд = 847,05 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 91,42 %.

Приклад 56. (1R,3R)-3-((E)-4-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-12-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонова кислота (сполука 56)



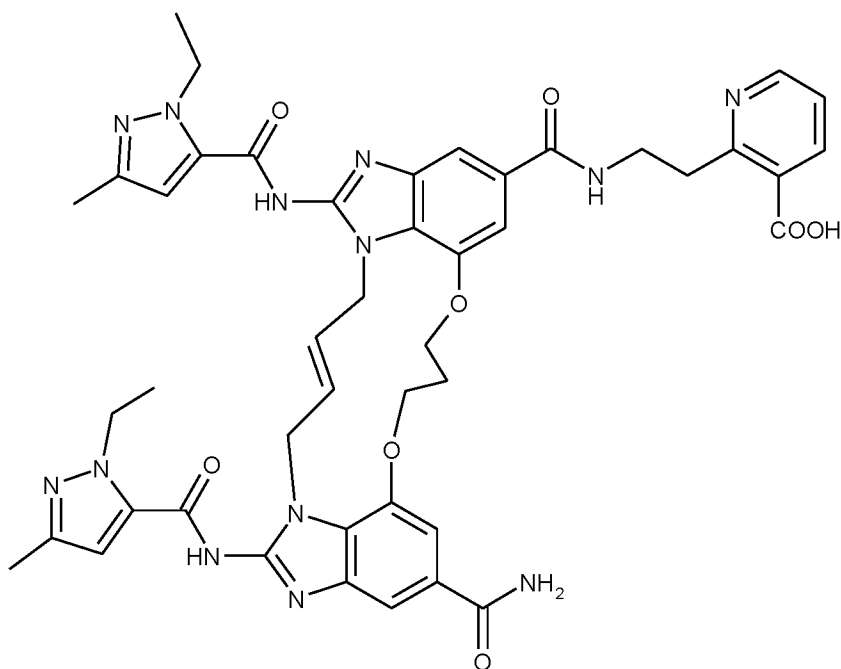
Синтезували із проміжної сполуки 1 та етил-(1R,3R)-3-аміноциклобутан-1-карбоксилату (пром. спол. 19) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 18 мг, 7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 3H), 8,69 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (dd, J=12,9, 1,2 Гц, 2H), 7,51 (dd, J=18,8, 1,4 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,56 (dq, J=21,0, 7,5 Гц, 5H), 4,44 (s, 4H), 2,42 - 2,22 (m, 5H), 2,08 (d, J=6,1 Гц, 5H), 1,31 - 1,16 (m, 8H). LCMS: маса/заряд = 847,05 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 91,06 %.

Приклад 57. Синтез (E)-1-((12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)циклопропан-1-карбонової кислоти (сполука 57)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та етил-1-ціаноциклопропан-1-карбоксилату (пром. спол. 20) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 22 мг, 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, J=13,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J=14,0 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,52 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,43 (q, J=4,5 Гц, 4H), 3,59 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,30 (q, J=5,8 Гц, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 7H), 1,07 (q, J=3,8, 3,3 Гц, 2H), 0,96 (q, J=4,3, 3,9 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд = 847,05 [M+H]⁺; чистота згідно з HPLC: 99,57 %.

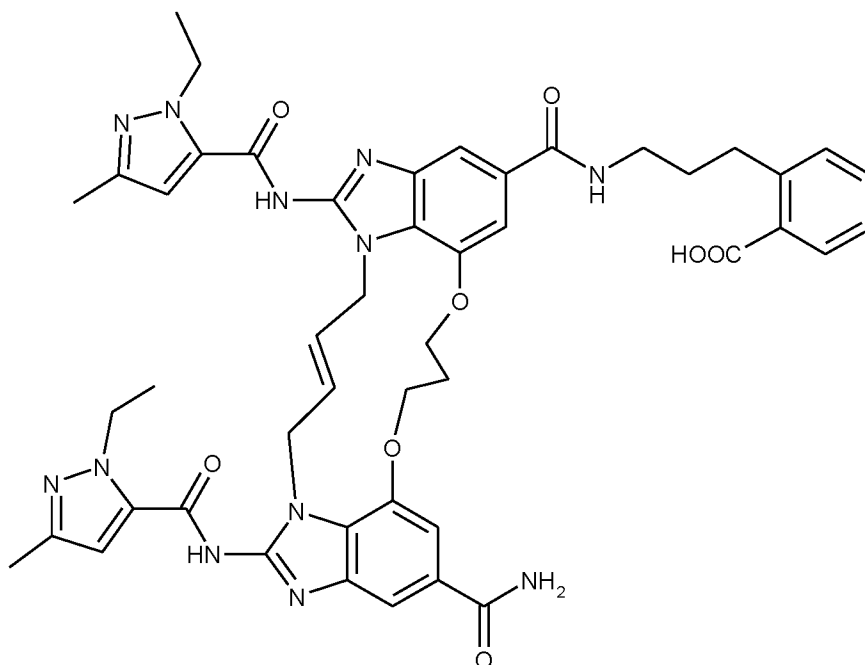
Приклад 58. (E)-2-(2-(4-Карбамоіл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-12-карбоксамідо)етил)нікотинава кислота (сполука 58)



Синтезували із проміжної сполуки 1 та дигідрохлориду метил-2-(2-аміноетил)нікотинату (пром. спол. 21) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 14 мг, 8,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,04 (s,

1H), 7,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=28,5, 1,3 Гц, 3H), 7,47 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,50 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4,89 (s, 3H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,44 (d, J=5,4 Гц, 4H), 3,72 (q, J=6,6 Гц, 3H), 3,49 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 11H), 2,29 (d, J=6,2 Гц, 2H), 2,08 (s, 5H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд = 898,90 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 99,20 %.

5 Приклад 59. (E)-2-(3-(12-Карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)бензойна кислота (сполука 59)



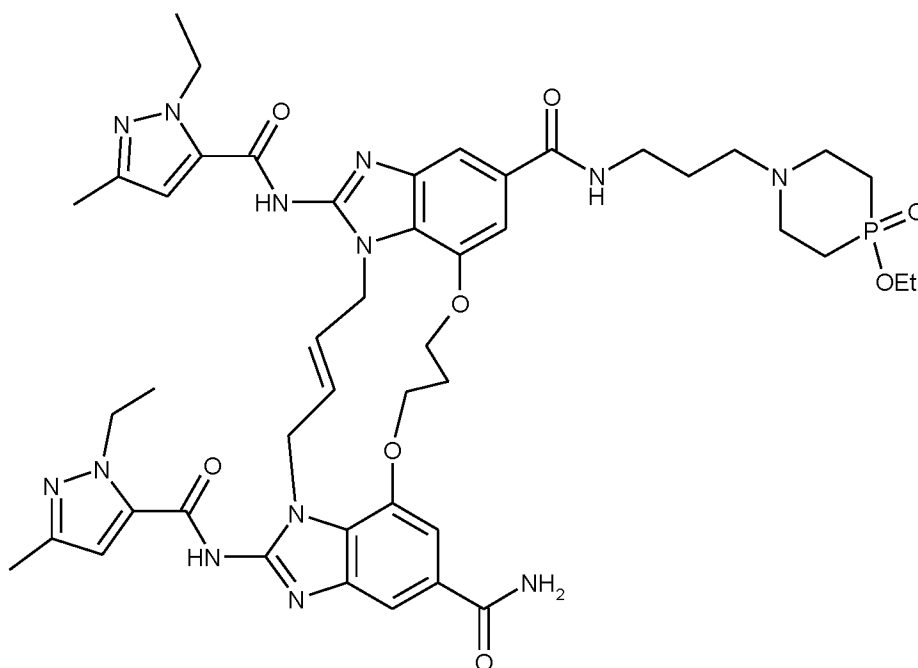
10

Синтезували із проміжної сполуки 1 та метил-2-(3-амінопропіл)бензоату (пром. спол. 22) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 35 (вихід = 25 мг, 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (brs, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 6,54 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,42 (brs, 4H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 6H); LCMS: маса/заряд = 911,06 (M+H)⁺; чистота згідно з HPLC: 98,37 %.

15

Приклад 60. Гідрохлоридна сіль (E)-N-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 60)

20



Синтезували із проміжної сполуки 1 та 2-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)ізоіндолін-1,3-діону (пром. спол. 23) згідно з аналогічною процедурою, описаною для синтезу прикладу 28 (вихід = 12 мг, 15,7 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,80 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,57 (d, J=1,7 Гц, 2H), 5,57 - 5,43 (m, 2H), 4,89 (bs, 4H), 4,53 (q, J=7,1 Гц, 4H), 4,45 (q, J=5,3 Гц, 4H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 2,34 - 2,21 (m, 4H), 2,09 (s, 6H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 9H); LCMS: маса/заряд = 92,50 (M+H) $^+$; чистота згідно з HPLC: 98,37 %.

Біологічний аналіз - визначення ефективної розчинності/підвищеної кінетичної розчинності за допомогою UHPLC

Одержання тестового зразка. Зважували приблизно 0,5 мг тестового зразка та переносили в двох повторностях в скляні вставки об'ємом 1 мл в 96-лункових планшетах. Додавали 5 мкл DMSO та 1 мл фосфатного буфера. Забезпечувати досягнення рівноваги на орбітальному шейкері при 37 °C протягом 24 год. Потім забезпечували охолодження одержаного до кімнатної температури та центрифугували 96-лунковий планшет (при 240 × 10 об./хв. протягом 20 хв.), та матеріал, що являв собою надосадову рідину, відбирали в планшет для збору матеріалу, накривали його теплостійкою алюмінієвою пластиною або матеріал, що являв собою надосадову рідину, безпосередньо відбирали в флакон для зразків HPLC.

Вносили розріджувач як холостий розчин та розчини для визначення характеристик лінійності в двох повторностях. Записували хроматограми та будували калібрувальну криву залежності площі (вісь y) від концентрації (вісь X). Коефіцієнт кореляції для калібрувальної кривої повинен становити не менше 0,95. Якщо критерій вище виконувався, то потім вносили тестові зразки та записували хроматограми. Потім у випадку спостереження насичених піків тестовий зразок розбавляли розріджувачем за необхідності.

Розраховували кут нахилу та точку перетину графіка з віссю Y для калібрувальної кривої. На основі стандартної кривої визначали розчинність зразка в мкМ (мікромоль).

Сполуки були розчинними, як показано в таблиці 2 нижче, що є обов'язковою характеристикою для введення (такого як внутрішньовенне введення) агоністів STING.

Таблиця 2

Дані розчинності

№ сполуки	Розчинність (мікромоль)
2 (натрієва сіль)	3569
3 (натрієва сіль)	928
4	149
5 (натрієва сіль)	1120
6 (натрієва сіль)	3499
8 (натрієва сіль)	5229
9	100
10	631
11	98
12 (натрієва сіль)	14227
14 (натрієва сіль)	6799
16 (натрієва сіль)	243
18 (натрієва сіль)	250

Біологічний аналіз - стимуляція передачі сигналу STING людини в клітинній лінії THP1

- 5 Сполуки тестували для визначення їхньої здатності активувати STING із застосуванням репортерної клітинної лінії на основі THP1-Blue™ ISG SEAP людини (Invivogen). Стисло кажучи, клітини THP1-Blue ISG (100000 клітин/лунка) в 96-лунковому планшеті обробляли тестованими та контрольними сполуками в різних концентраціях та інкубували при 37°C із 5 % CO₂ протягом 18-20 годин. Також готували клітини, що не одержують обробку контролем. Після інкубації клітинний супернатант тестували для визначення активності SEAP (секретованої ембріональної лужної фосфатази) із застосуванням реагенту субстрату QuantiBlue™ (Invivogen). Утворення продукту, пофарбованого в синій колір, кількісно визначали шляхом вимірювання поглинання за довжини хвилі 620 нм із застосуванням ридера PheraStar/Tecan. Середнє значення продубльованих зчитувань для кожної точки наносили на графік у GraphPad prism 6 відносно концентрації тестованої або контрольної сполуки для розрахунку значення EC₅₀. Кратність індукції SEAP або підвищення люмінесценції для різних точок визначали відносно контрольної групи, що включає нестимульовані клітини.

15 Сполуки 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 16 та 18 демонстрували значення EC₅₀ в діапазоні від 1 до 10 нМ.

Сполуки 1, 7, 9, 10, 17, 19, 20 та 22 демонстрували значення EC₅₀ в діапазоні від 11-100 нМ.

- 20 Сполуки 13, 15, 21, 23, 24, 25, 26 та 27 демонстрували значення EC₅₀, що становило від 101 нМ до 2,5 мікромоль.

Кількісне визначення секреції цитокінів в цільній крові мишей або людини у відповідь на агоністи STING

- 25 Сполуки тестували для визначення їхньої здатності індукувати секрецію цитокінів, зокрема IFN β , в цільній крові миші або людини. Кров мишей збирали у мишей C57 із застосуванням гепарину як антикоагулянту. Кров людини збирали у вакуумні контейнери, що містили гепарин натрію. Кров миші або людини розводили у співвідношенні 1:3 (чотирикратно) середовищем RPMI, що не містило сироватки та містило 2X розчин пеніцилін-стрептоміцин. Розведену цільну кров (150 мкл) висівали у планшети з U-подібним дном та додавали 50 мкл тестованої сполуки, приготованої в середовищі RPMI, та двічі перемішували піпеткою з наступною інкубацією планшета при 37°C протягом 4 год. (миші) та 5 год. (людина). Тестовані сполуки додавали за кінцевих концентрацій, що становили 3 мкМ. Після інкубаційного періоду зразки центрифугували при 2500 об./хв. протягом 5 хв. і супернатант збирали, і переносили на планшет із V-подібним дном, і безпосередньо поміщали на зберігання при -80°C. Зразки оброблювали для кількісного визначення IFN β за допомогою ELISA із застосуванням комерційно доступних наборів для вимірювання або IFN β миші (VeriKine Mouse IFN Beta ELISA, PBL assay science, № за каталогом 42400-2), або IFN β людини (VeriKine Human IFN Beta ELISA, PBL assay science, № за каталогом 41410-2) відповідно. Рівні IFN β виражали в пг/мл.

- 40 В аналізі цільної крові мишей сполуки 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 і 18 демонстрували секрецію IFN β , що знаходилась в діапазоні 200-1000 пг/мл, за концентрації 1 мкМ в момент часу 4 год.

В аналізі цільної крові людини сполуки 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 і 18 демонстрували секрецію IFN β , що знаходилась в діапазоні 200-600 пг/мл, за концентрації 3 мкМ в момент часу 5 год.

Ефект сполук щодо об'єму пухлини на моделі алотрансплантата СТ26 в організмі мишей BALB/c у разі внутрішньовенного введення (i.v.) Введення

Здорових самиць мишей BALB/c у віковій групі 5-8 тижнів одержували з Центру експериментальних тварин (RAF). Цих мишей утримували в індивідуально вентильованих клітках (IVC) у кімнаті для утримання експериментальних тварин та їм забезпечували акліматизацію не менше ніж за 5 днів до інокуляції клітинами. Усі експериментальні дії проводили всередині боксу мікробіологічної безпеки для забезпечення стерильності. В асептичних умовах створювали алотрансплантантну модель пухлини шляхом інокуляції мишей BALB/c суспензією, що містила 0,1 мільйона окремих клітин СТ26 (модель колоректального раку), із застосуванням одноразового шприца об'ємом 1 мл, обладнаного стерильною голкою 26G $\frac{1}{2}$ ". Кожну мишу інокулювали 100 мкл суспензії клітин СТ26 у середовищі з фосфатно-сольовим буфером (PBS) підшкірно в ділянку з правого боку. Мишей рандомізували в різні групи після інокуляції клітинами з приблизно однаковими значеннями середнього відхилення та середніми значеннями (S.E.M.) об'єму пухлини в різних групах, що одержували лікування, включаючи контрольну групу, яка одержувала середовище-носії.

Розмір пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля з ноніусом, коли пухлину можливо було пальпувати. Об'єм пухлини (T. V.) розраховували із застосуванням формули:

$$\text{Об'єм пухлини (мм}^3\text{)} = (L \times W^2)/2,$$

де L - довжина пухлини, W - ширина пухлини.

Мишей вибирали та рандомізували на основі об'єму пухлини на необхідну кількість груп із приблизно рівними значеннями середнього відхилення та середніми значеннями у 1 день обробки після інокуляції клітинами пухлини. Усі досліджувані групи обробляли внутрішньовенно в дні 1, 4 та 8 за графіком введення доз через латеральну хвостову вену дозою об'ємом 5 мл/кг.

Розміри пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля з ноніусом двічі на тиждень та показники ваги тіла мишей записували щодня.

Відсоток інгібування росту пухлини (% TGI) розраховували із застосуванням формули:

$$\% \text{ TGI} = [1 - (T_f - T_i)/(C_f - C_i)] \times 100,$$

де T_f та T_i являють собою кінцевий та початковий об'єми пухлини для тестування відповідно, і C_f та C_i являють собою кінцевий та початковий середні об'єми пухлини для контролю відповідно.

Відсоток регресії пухлини (% TR) розраховували із застосуванням формули:

$$\% \text{ TR} = [(\text{початковий T.V.} - \text{кінцевий T.V.}) / (\text{початковий T.V.})] \times 100,$$

де T.V. являє собою об'єм пухлини

Значення зміни ваги тіла (%) розраховували шляхом застосування формули:

$$\text{Зміна ваги тіла (\%)} = [(\text{кінцева B.Wt.}) - (\text{початкова B.Wt.}) / \text{початкова B.Wt.}] \times 100,$$

де B.Wt.= вага тіла

На фігурах 1A і 1B продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 2, в моделі ектопічного алотрансплантата СТ26 в організмі мишей BALB/c щодо зниження об'єму пухлини та зміни ваги тіла відповідно, який вказує на те, що сполука 2 забезпечує зниження об'єму пухлини, при цьому у 7 із 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 2 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурах 2A і 2B продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 6, в моделі ектопічного алотрансплантата СТ26 в організмі мишей BALB/c щодо зниження об'єму пухлини та зміни ваги тіла відповідно, який вказує на те, що сполука 6 забезпечує зниження об'єму пухлини, при цьому у 7 із 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 6 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурах 3A і 3B продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 8, в моделі ектопічного алотрансплантата СТ26 в організмі мишей BALB/c щодо зниження об'єму пухлини та зміни ваги тіла відповідно, який вказує на те, що сполука 8 забезпечує зниження об'єму пухлини, при цьому у 5 із 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 8 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурах 4A і 4B продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 12, в моделі ектопічного алотрансплантата СТ26 в організмі мишей BALB/c щодо зниження об'єму пухлини та зміни ваги тіла відповідно, який вказує на те, що сполука 12 забезпечує зниження об'єму пухлини, при цьому у 8 із 10 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини. Сполуку 12 вводили суб'єктам (n=10) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурах 5A і 5B продемонстрований ефект ілюстративної сполуки за даним винаходом, сполуки 14, в моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c щодо зниження об'єму пухлини та зміни ваги тіла, який вказує на те, що сполука 14 забезпечує зниження об'єму пухлини, при цьому у 6 із 9 суб'єктів проявляється повна регресія пухлини.

5 Сполуку 14 вводили суб'єктам (n=9) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

На фігурі 6 продемонстрований ефект сполуки 2 у випадку високої дози на моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, де сполука 2 за двох різних доз забезпечує зниження об'єму пухлини (лінії графіка для двох доз сполуки 2 перекриваються). Сполуку 2 вводили суб'єктам (n=10) у вказаній дозі в дні 1, 4 та 8.

10 Крім того, більше 75 % мишей демонстрували більше 70 % регресії пухлини після дня 21 в моделі ектопічного алотрансплантата CT26 в організмі мишей BALB/c, коли сполуки 2, 6, 8, 12 або 14 вводили в дозах 0,375 мг/кг (мг/кг) або сполуку 2 вводили в дозі 1,5 мг/кг (мг/кг) або 3 мг/кг (мг/кг). Також сполука 2 зберігала високу ефективність навіть при 3 мг/кг (мг/кг) без значного ефекту щодо ваги тіла (<10 %).

15 Аналіз фармакокінетичного та фармакодинамічного профілів та оцінка інфільтрації імунних клітин в пухлині після обробки сполуками 2, 6, 8, 12 та 14

Рівні цитокінів в сироватці крові та пухлині та відповідні значення концентрації сполуки в плазмі крові мишей визначали після внутрішньовенного введення однієї дози мишам, що несуть пухлину CT26 (колоректальну карциному миші). Стисло, не підданих впливу мишей BALB/c у віковій групі 6-8 тижнів інокулювали за допомогою 0,1 мільйона клітин CT-26/тварина в фосфатно-сольовому буфері (PBS) підшкірно. Після досягнення об'єму пухлини, що становив 150-300 мм³, тваринам вводили внутрішньовенно одну дозу середовища-носія, тестових сполук: сполуки 2, сполуки 6, сполуки 8, сполуки 12 та сполуки 14 при 0,375 мг/кг, за об'єму дози, що становив 5 мл/кг. Зразки крові та пухлини збирали в різні моменти часу через не більше ніж 24 год. після введення дози. Зразки пухлини гомогенізували та підготовлювали для оцінки цитокінів (ELISA) та концентрацію сполуки визначали за допомогою LC-MS/MS. Аліквоти сироватки крові та зразки пухлини швидко заморожували та зберігали при -80°C до додаткового аналізу. Зразки сироватки крові та пухлини оцінювали щодо інтерферону-бета (IFN β), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини альфа (TNF α) за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA) із застосуванням наборів від R&D systems (набори Quantikine для IL-6 і TNF α мишей) та PBL biosciences (набір Verikine для IFN β мишей).

30 Аналіз цитокінів у зразках сироватки крові мишей. Для оцінки IL-6 і TNF α вводили по 50 мкл тестових зразків, або внутрішнього стандарту, або контролю в лунки в двох повторностях й інкубували протягом 2 год. за кімнатної температури, з наступним відсмоктуванням і промиванням чотири рази за допомогою 400 мкл буфера для промивання. Додавали 100 мкл розчину кон'югата IL-6 або TNF α мишей та інкубували додатково протягом 2 год. за кімнатної температури з наступними 4 циклами промивання. Додавали 100 мкл розчину субстрату в кожну лунку, при цьому додавали стоп-розчин через 30 хв. Оптичну густину вимірювали за 450 нм з усередненням і використовували для додаткових розрахунків після віднімання відповідних значень для холостих контролів. Значення концентрації цитокінів визначали шляхом інтерполяції оптичної густини зразків на криву еталонного стандарту із застосуванням апроксимації чотирьохпараметричної логістичної (4-PL) кривої. Значення концентрації цитокінів нормалізували з їхніми відповідними факторами розбавлення та представляли в пг/мл. Для оцінки IFN β вводили по 100 мкл тестового зразка, або внутрішнього стандарту, або контролів в лунки в двох повторностях й інкубували протягом 1 год. за кімнатної температури з наступними трьома промиваннями та додаванням розчину антитіла до IFN β миші з додатковим інкубуванням протягом 1 год. За цим слідувало додавання розчину пероксидази хрому (HRP) та три промивання, потім додавання субстрату TMB та зчитування оптичної густини за 450 нм. Від значень оптичної густини віднімали значення для холостого розчину та інтерполювали до стандартного зразка із застосуванням апроксимації чотирьохпараметричної логістичної (4-PL) кривої. Значення концентрації цитокінів нормалізували з їхніми відповідними факторами розбавлення та представляли в пг/мл. У таблицях 4 та 5 вказані рівні цитокінів для сполук 2, 6, 8, 12 та 14 в сироватці крові та пухлині за різних введених доз.

55 Аналіз цитокінів у зразках пухлини. Зразки пухлини гомогенізували в гомогенізаторі на основі кульок та лізати одержували з буфером з додаванням 1 % Triton X-100 та інгібіторів протеази. Рівні цитокінів оцінювали за допомогою ELISA та виражали в пг/г пухлини.

60 Біологічний аналіз зразків плазми крові та пухлини. Значення концентрації тестових сполук в плазмі крові та пухлині визначали за допомогою способу LC-MS/MS. Зразки пухлини гомогенізували із застосуванням гомогенізатора на основі кульок. Зразки плазми крові та гомогенати пухлини екстрагували із застосуванням способу осадження білка за допомогою

органічного розчину, що містив відповідний внутрішній стандарт. Значення концентрації в плазмі крові та пухлині визначали на основі відповідної калібрувальної кривої. В таблиці 3 вказана концентрація сполуки 2 в плазмі крові та пухлині за різних введених доз. В таблиці 4 вказана концентрація сполук 6, 8, 12 та 14 в плазмі крові та пухлині за різних введених доз. В таблиці 5 вказані рівні цитокінів для сполуки 2 в сироватці крові та пухлині за різних доз. В таблиці 6 вказані рівні цитокінів для сполук 6, 8, 12 та 14 в сироватці крові та пухлині при 0,375 мг/кг.

Сполуки продемонстрували повільніший кліренс в пухлині, ніж в плазмі крові, що також відображається у вищих рівнях цитокінів в пухлині порівняно з сироваткою крові. Крім того, значні рівні цитокінів спостерігали в пухлині навіть через 24 год. Сполука 2 продемонструвала стійкі рівні в пухлині та вони також корелювали зі стійкими рівнями цитокінів, таким чином забезпечуючи вищу переносимість.

Таблиця 3

Концентрація сполуки 2 в плазмі крові та пухлині за різних доз

Сполука 2 (мг/кг)	Час (год.)	Конц. в плазмі крові (мкМ)	Конц. в пухлині (мкМ)
0,093	3,5	0,11±0,01	0,07±0,02
	8	0,03±0,00	0,06±0,03
0,187	3,5	0,22±0,02	0,09±0,02
	8	0,04±0,01	0,12±0,08
0,375	3,5	0,47±0,06	0,23±0,12
	8	0,08±0,01	0,14±0,05
	12	0,05±0,01	0,11±0,06

Таблиця 4

Концентрація сполук 6, 8, 12 та 14 в плазмі крові та пухлині при 0,375 мг/кг

Сполука	Доза (мг/кг)	Час (год.)	Конц. в плазмі крові (мкМ)	Конц. в пухлині (мкМ)
Сполука 6	0,375	3,5	0,44±0,14	0,29±0,12
		8	0,13±0,06	0,25±0,04
		12	0,05±0,01	0,20±0,05
		24	0,01, BLQ, BLQ	0,26±0,03
Сполука 8	0,375	3,5	0,04±0,01	0,09±0,01
		8	0,02±0,01	0,06±0,01
		12	0,02±0,01	0,06±0,00
		24	BLQ	BLQ
Сполука 12	0,375	3,5	0,44±0,05	0,36±0,13
		8	0,18±0,05	0,19±0,08
		12	0,09±0,02	0,30±0,12
		24	0,02±0,00	0,13±0,04
Сполука 14	0,375	3,5	0,45±0,07	0,17±0,02
		8	0,09±0,01	0,13±0,02
		12	0,07±0,06	0,16±0,06
		24	BLQ	0,18±0,06

Таблиця 5

Рівні цитокінів для сполуки 2 в сироватці крові та пухлині за різних доз

Сполука 2 (мг/кг)	Час (год.)	Цитокіни в сироватці крові (пг/мл)			Цитокіни в пухлині (пг/г)		
		IFN β	IL-6	TNF α	IFN β	IL-6	TNF α
0,093	3,5	446	1323	261	4000	4580	2460
	8	64	662	210	955	1100	637

Таблиця 5 (продовження)

Сполука 2 (мг/кг)	Час (год.)	Цитокіни в сироватці крові (пг/мл)			Цитокіни в пухлині (пг/г)		
		IFN β	IL-6	TNF α	IFN β	IL-6	TNF α
0,187	3,5	1920	3139	574	4169	4798	3201
	8	127	738	136	962	2244	531
0,375	3,5	8540	6014	1242	8044	8103	6074
	8	263	1201	160	1723	2715	617
	12	14	372	50	323	2794	298

Таблиця 6

Рівні цитокінів для сполук 6, 8, 12 та 14 в сироватці крові та пухлині при 0,375 мг/кг

Сполука	Доза (мг/кг)	Час (год.)	IFN β в сироватці крові	IFN β в пухлині
Сполука 6	0,375	3,5	3375 $\pm$ 528,4	6931 $\pm$ 1236,8
		8	215 $\pm$ 39,9	1814 $\pm$ 369,3
		12	BLQ	1916 $\pm$ 842,7
		24	BLQ	506 $\pm$ 239,1
Сполука 8	0,375	3,5	20553 $\pm$ 3011,24	7975 $\pm$ 1164,2
		8	307 $\pm$ 64,6	1182 $\pm$ 321,2
		12	43 $\pm$ 33,5	284 $\pm$ 84,2
		24	BLQ	197 $\pm$ 84,7
Сполука 12	0,375	3,5	4248 $\pm$ 706	6190 $\pm$ 687,0
		8	568 $\pm$ 48,6	1144 $\pm$ 128,9
		12	16 $\pm$ 15,7	789 $\pm$ 378,2
		24	BLQ	94 $\pm$ 48,3
Сполука 14	0,375	3,5	768 $\pm$ 330,8	2433 $\pm$ 653,8
		8	415 $\pm$ 8,7	2137 $\pm$ 261,8
		12	5 $\pm$ 5	752 $\pm$ 126,6
		24	BLQ	380 $\pm$ 239

Оцінка інфільтрації імунних клітин в пухлини. Мишей Balb/c, що несуть пухлину CT-26, обробляли внутрішньовенно за допомогою 0,375 мг/кг тестових сполук і кров та пухлини обробляли для аналізу CD8⁺, CD3⁺ та CD45⁺Т-клітин в моменти часу, що становили 24 год. та 96 год. після початку обробки. Зразки крові піддавали лізису RBC та клітини вилучали шляхом центрифугування. Після промивання за допомогою PBS клітини блокували із застосуванням блокувального антитіла TruStain FcX™ та фарбували за допомогою мічених флуорофором антитіл до CD45, до CD3 та до CD8. Зразки пухлини подрібнювали та піддавали розщепленню тканин із застосуванням свіжоприготованого розчину колагенази-IV (1 мг/мл), що містив ДНКази (0,05 мг/мл), протягом 1-1,5 год. при 37°C та 150-200 об./хв. Суспензію окремих клітин одержували шляхом фільтрування її через сітку 100 мкм та перевіряли щодо життєздатності клітин. Клітини фарбували різними антитілами, як вказано вище. Різні підгрупи Т-клітин аналізували на FACS Canto II (BD) та розраховували долю у відсотках кожної популяції після початкового гейтування популяції лімфоцитів CD45⁺.

У результаті обробки за допомогою внутрішньовенного введення однієї дози 0,375 мг/кг сполук 2 (фігури 7A і 7B), 6, 8 або 12 одержували підвищення % інфільтрації в пухлину CD3⁺CD8⁺Т-клітин порівняно з групою, обробленою середовищем-носієм, через 96 год. після початку обробки, таблиця 7.

Наприклад, на фігурі 7A продемонстрована діаграма проточної цитометрії, що зображує інфільтрацію в пухлину CD3⁺CD8⁺Т-клітин у відсотках через 96 год. після обробки середовищем-носієм (DMA (10 %): CrEL (10 %): PEG300 (20 %): н. сольовий розчин (60 %)). На фігурі 7B продемонстровані ілюстративні дані діаграми проточної цитометрії, що зображують інфільтрацію в пухлину CD3⁺CD8⁺Т-клітин у відсотках через 96 год. після обробки ілюстративною сполукою за даним винаходом, сполукою 2, що вказують більш високий відсоток інфільтрації Т-клітин порівняно з таким для контролю з середовищем-носієм.

Таблиця 7

% інфільтрації в пухлину CD3⁺CD8⁺T-клітин через 96 год. після обробки

Обробка	%CD3 ⁺ CD8 ⁺ T-клітин
Середовище-носі	5,3±0,8
Сполука 2 (0,375 мг/кг)	11,2±0,2
Середовище-носі	8,8±1,6
Сполука 8 (0,375 мг/кг)	15,5±2,2
Сполука 6 (0,375 мг/кг)	13,9±1,3
Середовище-носі	4,4±0,6
Сполука 12 (0,375 мг/кг)	12,2±0,5

Обробка типів моделі раку

- 5 Створювали ряд моделей ракових пухлин із застосуванням способів, описаних в абзаці [0608] вище, модифікованих для ряду типів раку. Клітинні лінії раку пересаджували як алотрансплантат мишам із застосуванням відомих способів. Очікується, що розмір пухлини у мишей після введення сполук формули (I) або формули (II) або проліків на їх основі буде зменшуватися відносно контролю, що являє собою середовище-носії. Наступні типи клітин виконують функцію моделей для різних типів раку: 4-T1 і EMT-6 (рак молочної залози), B16BL6 і B16F10 (меланома), H22 (рак печінки), RM1 (рак передміхурової залози) і Pan02 (рак підшлункової залози).

- 15 Описаний і заявлений у даному документі винахід характеризується багатьма особливостями та варіантами здійснення, що включають без обмеження ті, які вказані, або описані, або цитовані в даному докладному описі даного винаходу. Для описаного та заявленого в даному документі винаходу не передбачається включення всіх представлених ознак, і воно не обмежене ознаками або варіантами здійснення, вказаними у докладному описі даного винаходу, які включені виключно для ілюстрації, а не обмеження, або з їх допомогою. Фахівець середньої кваліфікації в даній галузі легко визначить, що можна змінювати або модифікувати багато компонентів та параметрів до деякого ступеня або замінити на відомі еквіваленти без відхилення від обсягу даного винаходу. Слід розуміти, що такі модифікації та еквіваленти включені в даний документ так, якщо б були вказані окремо. У даний винахід також включені усі стадії, ознаки, композиції та сполуки, зазначені або вказані в даному описі, окремо або разом, і будь-які та всі комбінації будь-яких двох або більше з вказаних стадій або ознак.

- 25 Усі патенти, публікації, наукові статті, веб-сайти та інші документи та матеріали, цитовані або вказані в даному документі є показником рівнів кваліфікації фахівців в галузі, до якої належить даний винахід, та кожний такий цитований документ та матеріал включений в даний документ за допомогою посилання в такій мірі, якщо б був включений за допомогою посилання в усій свої повноті окремо або вказаний в даному документі в усій свої повноті. Заявник залишає за собою право фізично включати в даний опис всі без винятку матеріали та інформацію з будь-яких таких патентів, публікацій, наукових статей, веб-сайтів, доступної в електронному форматі інформації та інших цитованих матеріалів або документів. Посилання на будь-які заявки на патент, патенти та публікації в даному описі не є та не повинні сприйматися як свідчення або будь-яка форма припущення, що вони складають дійсний рівень техніки або утворюють частину загальнодоступних знань у будь-якій країні світу.

- 35 Конкретні способи та композиції, описані в даному документі, є прикладом переважних варіантів здійснення, та вони є ілюстративними та не повинні тлумачитися, як обмежувальні щодо обсягу даного винаходу. Інші об'єкти, аспекти та варіанти здійснення стануть очевидними для фахівців у даній галузі під час розгляду даного опису, та вони охоплюються суттю даного винаходу, визначеною обсягом формули винаходу. Фахівцю в даній галузі буде очевидно, що можна здійснювати різні заміщення та модифікації в даному винаході, розкритому в даному документі, без відхилення від обсягу та суті даного винаходу. Даний винахід, ілюстративно описаний в даному документі, відповідним чином можна здійснювати на практиці за відсутності будь-якого елемента або елементів або обмеження або обмежень, які конкретно не розкриті в даному документі як обов'язкові. Таким чином, наприклад, в кожному випадку в даному документі й у варіантах здійснення або прикладах даного винаходу будь-який з термінів "що містить", "що по суті складається з" та "що складається з" можна замінити на будь-який з інших

двох термінів в описі. Способи та процеси, ілюстративно описані в даному документі, відповідним чином можна здійснювати на практиці у відмінному порядку стадій, та вони не обов'язково обмежені порядком стадій, вказаним у даному документі або в формулі винаходу. Також у разі застосування в даному документі та в доданій формулі винаходу форми однини включають посилання на форми множини, якщо в контексті явно не передбачене інше. За жодних обставин патент не слід інтерпретувати як обмежений конкретними прикладами, або варіантами здійснення, або способами, конкретно розкритими в даному документі. За жодних обставин патент не слід інтерпретувати як обмежений будь-яким коментарем, зробленим будь-яким експертом або будь-яким іншим офіційним представником або працівником Бюро патентів і товарних знаків США, доки такий коментар конкретно та без кваліфікаційної оцінки або будь-якого обмеження явно не підтверджений заявником у зустрічній письмовій заяві. Крім того, назви, заголовки тощо представлені для полегшення розуміння даного документа читачем, та їх не слід читати як такі, що обмежують обсяг даного винаходу. Будь-які приклади аспектів, варіантів здійснення або компонентів даного винаходу, які згадуються в даному документі, слід розглядати як необмежувальні.

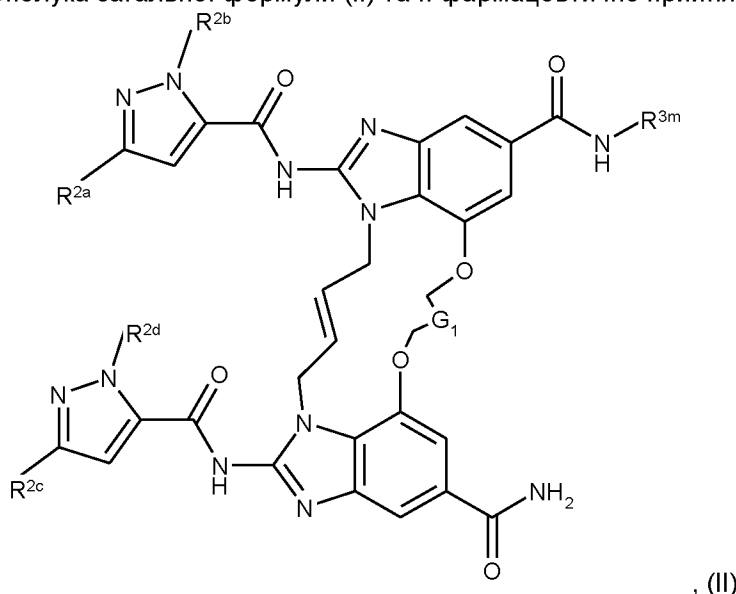
Використані терміни та вирази застосовують як терміни для опису та не обмеження, та не існує мети застосування таких термінів та виразів для виключення будь-якого еквівалента продемонстрованих та описаних ознак або їх частин, а слід розуміти, що можливі різні модифікації в межах обсягу заявленого винаходу. Таким чином, буде зрозуміло, що хоч даний винахід і був конкретно розкритий за допомогою переважних варіантів здійснення та необов'язкових ознак, фахівець у даній галузі може вдаватися до здійснення модифікації та зміни понять, розкритих в даному документі, та що вважається, що такі модифікації та зміни знаходяться в межах обсягу даного винаходу, визначеного доданою формулою винаходу.

Даний винахід був широко та загалом описаний в даному документі. Кожне з більш обмежених видів та субродових угруповань, що знаходяться в межах загального розкриття, також утворюють частину даного винаходу. Вказане включає загальний опис даного винаходу з виключенням або негативним обмеженням видалення будь-якого об'єкта з роду, незалежно від того, чи видалений матеріал конкретно згадується в даному документі, чи ні.

Інші варіанти здійснення знаходяться в межах наступної формули винаходу. Крім того, де ознаки або аспекти даного винаходу описані в термінах груп Маркуша, фахівець у даній галузі зрозуміє, що даний винахід тим самим також описаний в термінах будь-якого окремого члена або підгрупи членів групи Маркуша.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

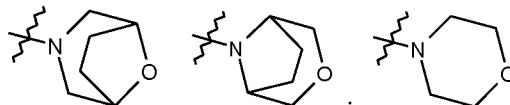
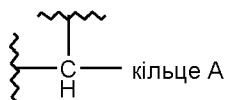
1. Сполука загальної формули (II) та її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^{3m} являє собою заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл і заміщений або незаміщений арилалкіл;

G₁ незалежно вибраний із -CH₂- або



кільце А являє собою

кожний із R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} та R^{2d} незалежно вибраний із водню та C₁-С₃алкілу;

якщо карбоцикл або циклоалкільна група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, пергалогеналкілу, гетероарилу, гетероциклілу, -N(R⁴)₂, -C(=O)OH і -OR⁴;

якщо гетероцикл або гетероциклільна група є заміщеними, то вони заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо (=O), галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, гетероциклілу, -OR⁴, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, P(O)(OR⁴)R^{4a}, -SO₂R^{4a}, -C(=O)OH, -C(=O)N(H)R⁴, -C(=O)N(алкіл)R⁴, -N(H)C(=O)R^{4a}, -N(H)-SO₂-алкілу, -N(H)R⁴ і -N(алкіл)R⁴;

якщо арильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, -O-алкілу, -O-пергалогеналкілу, -N(алкіл)алкілу, -N(H)алкілу, -SO₂-алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(H)C(=O)алкілу, -C(=O)N(алкіл)алкілу, -C(=O)N(H)алкілу, -C(=O)NH₂, -SO₂N(алкіл)алкілу, -SO₂N(H)алкілу, -SO₂NH₂, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)R^{4a} і -C(=O)OH;

якщо гетероарильна група є заміщеною, то вона заміщена 1-4 замісниками, вибраними з галогену, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, -O-алкілу, -O-пергалогеналкілу, -N(алкіл)алкілу, -N(H)алкілу, -SO₂-алкілу, -N(алкіл)C(=O)алкілу, -N(H)C(=O)алкілу, -C(=O)N(алкіл)алкілу, -C(=O)N(H)алкілу, -C(=O)NH₂, -SO₂N(алкіл)алкілу, -SO₂N(H)алкілу, -SO₂NH₂, -OP(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)₂, -P(O)(OR⁴)R^{4a} і -C(=O)OH;

кожний R⁴ незалежно вибраний із водню, алкілу та циклоалкілу;

кожний R^{4a} незалежно вибраний із алкілу та циклоалкілу.

2. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з:

(1S,4S)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 1);

(1R,4R)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 2);

(E)-N-(3-(1Н-тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 3);

(E)-N-(2-(1Н-тетразол-5-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 4);

(E)-2-(2-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)бензойної кислоти (сполука 5);

(E)-N-((1R,4R)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 6);

(E)-N-((1S,4S)-4-(1Н-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 7);

(E)-1-(3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 8);

(E)-2-((12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)нікотинової кислоти (сполука 9);

(E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-тетразол-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7Н-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 10);

(E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1Н-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-

- [illegible]

- [illegible]

- тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонової кислоти (сполука 55);
 (1R,3R)-3-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклобутан-1-карбонової кислоти (сполука 56);
 5 (E)-1-((12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)циклопропан-1-карбонової кислоти (сполука 57);
 (E)-2-(2-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)нікотинової кислоти (сполука 58);
 10 (E)-2-(3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)бензойної кислоти (сполука 59);
 15 (E)-N-(3-(4-етокси-4-оксидо-1,4-азафосфінан-1-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 60).
 3. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з:
 (1S,4S)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 1);
 20 (1R,4R)-4-((E)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 2);
 25 (E)-N-(3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 3);
 (E)-N-(2-(1H-тетразол-5-іл)етил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 4);
 30 (E)-2-(2-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)етил)бензойної кислоти (сполука 5);
 (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 6);
 35 (E)-N-((1S,4S)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 7);
 40 (E)-1-(3-(12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)пропіл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (сполука 8);
 (E)-2-((12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4-карбоксамідо)метил)нікотинової кислоти (сполука 9);
 45 (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 10);
 (E)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-N-(3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 11);
 50 (8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 12);
 55 (8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-тетразол-5-іл)циклогексил)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15а,19а-тетраазаціклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 13);
 60 (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-

- [illegible]

2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4,12-дикарбоксаміду (сполука 12);

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-12-карбамоїл-1,15-біс(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-8,9,16,19-тетрагідро-7H-6,10-діокса-2,14,15a,19a-

5 тетраазациклопентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']діінден-4-карбоксамідо)циклогексан-1-карбонової кислоти (сполука 14).

5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (II) або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-4 і щонайменше одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

10 6. Застосування сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-4 для виготовлення лікарського препарату, призначеного для лікування захворювання або стану, асоційованого з активацією STING, у суб'єкта, який потребує цього.

7. Спосіб лікування захворювання або стану, асоційованого з активацією STING, у суб'єкта, який потребує цього, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-4.

15 8. Спосіб за п. 7, де захворювання або стан являє собою рак або одне або більше інфекційних захворювань.

9. Спосіб за п. 7, де захворювання або стан являє собою рак, і при цьому рак являє собою одне або більше з солідних пухлин, лейкозу, лімфоми або їх комбінацію.

20 10. Спосіб за п. 7, де захворювання або стан являє собою одне або більше інфекційних захворювань, де інфекційні захворювання являють собою вірусну інфекцію, бактеріальну інфекцію або їх комбінацію.

11. Спосіб за п. 8 або 9, де рак вибраний із раку головного мозку, раку нирки, раку яєчка, раку уретри, ректального раку, раку фаллопієвих труб, раку статевого члена, раку піхви, раку шлунка, раку шкіри, раку печінки, гастроінтестинальних стромальних пухлин, раку уротелію, раку щитоподібної залози, раку паращитоподібної залози, раку наднирників, раку кістки, раку порожнини рота, раку яєчника, раку матки, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, раку ендометрія, раку жовчного міхура, раку сечового міхура, раку ротоглотки, раку лімфатичних вузлів, гліобластоми, астроцитоми, мультиформної гліобластоми або видів саркоми м'яких тканин, фібросаркоми, хондросаркоми, гемангіоми, тератоми, ліпоми, міксому, фіброми, рабдоміоми, холангіокарциноми, мієломи, саркоми Юінга, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоми з клітин мантийної зони, лімфоми Беркитта, лімфобластної Т-клітинної лімфоми, лімфоми з клітин маргінальної зони, шкірної Т-клітинної лімфоми, лімфоми ЦНС, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, лімфоплазмоцитарної лімфоми, дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), периферичної Т-клітинної лімфоми, анапластичної великоклітинної лімфоми, первинної медіастинальної лімфоми, грибоподібного мікозу, дрібноклітинної лімфоми з нерозсіченими ядрами, лімфобластної лімфоми, імунобластної лімфоми, первинної ефузійної лімфоми, лімфом, асоційованих із HIV (або пов'язаних зі СНІДом), лімфобластного Т-клітинного лейкозу, хронічного мієлогенного лейкозу, 35 гострого лімфобластного Т-клітинного лейкозу, гострого мієлобластного лейкозу, волосатоклітинного лейкозу, хронічного нейтрофільного лейкозу, лейкозу з клітин мантийної тканини, гострого мегакаріоцитарного лейкозу, множинної мієломи, мегакаріобластного лейкозу, еритролейкемії, плазмочитоми, промієлоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, мієлофіброзу, справжньої поліцитемії, тромбоцитемії, 40 хронічного лімфоцитарного лейкозу, пролімфоцитарного лейкозу, макроглобулінемії Вальденстрема, хвороби Кастлемана, імунобластного великоклітинного лейкозу та плазмочитоми.

12. Спосіб за п. 8 або 10, де захворювання або стан являє собою інфекцію, спричинену HIV, HPV, HCV, HBV, альфавірусом, ротавірусом або вірусом грипу.

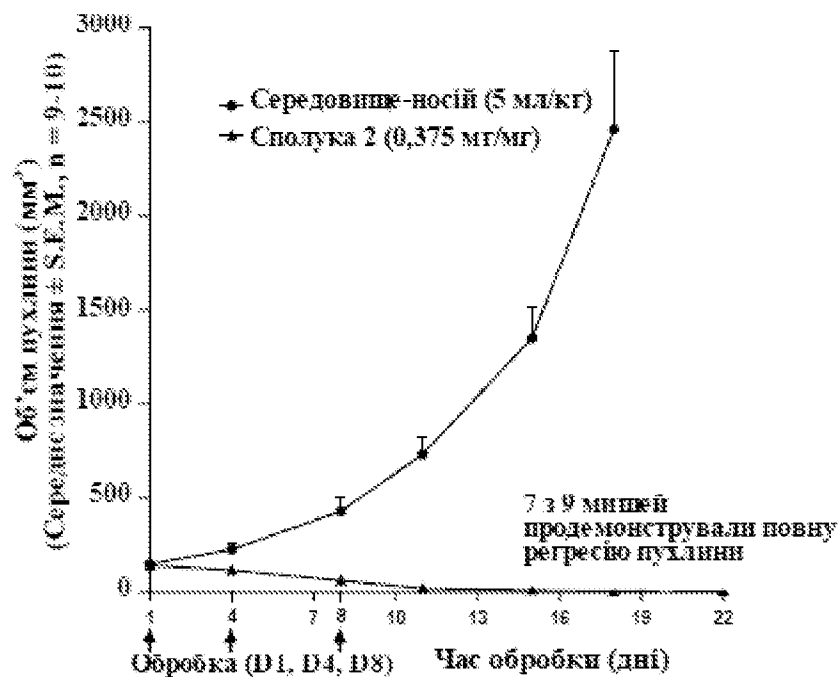


Fig. 1A

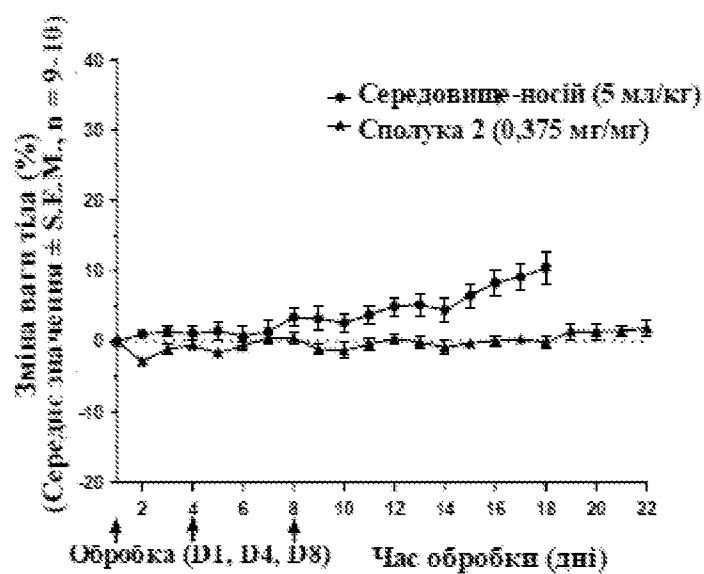


Fig. 1B

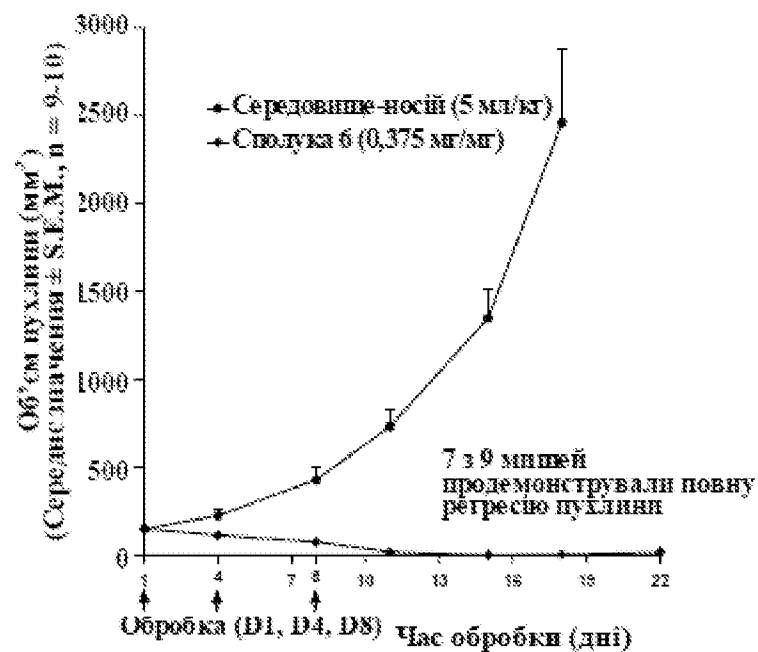


Fig. 2A

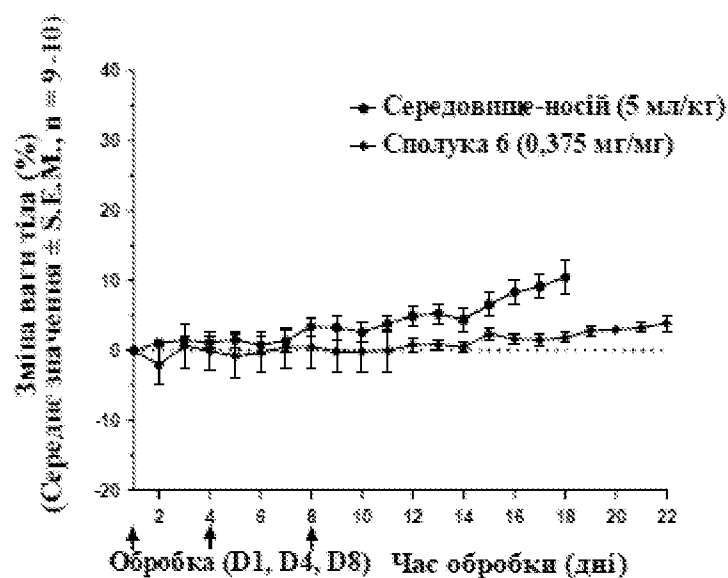


Fig. 2B

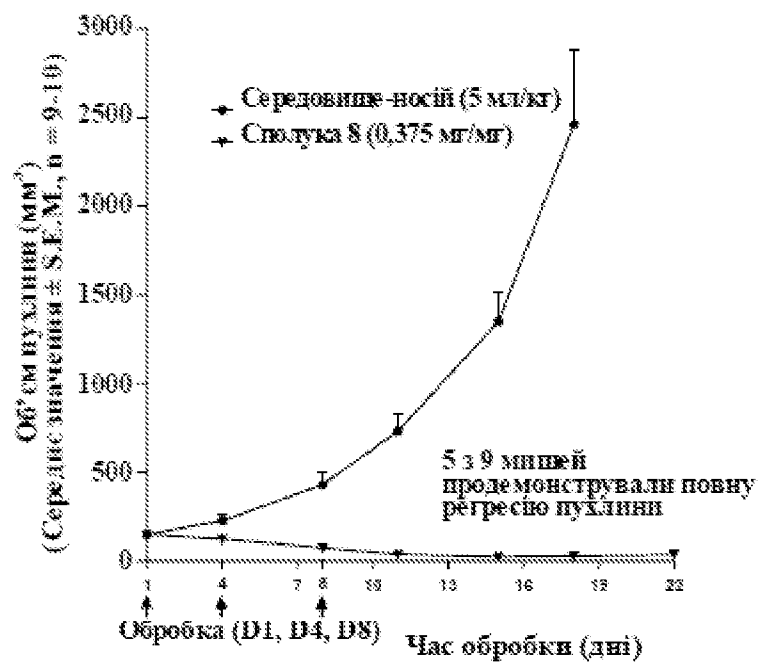


Fig. 3A

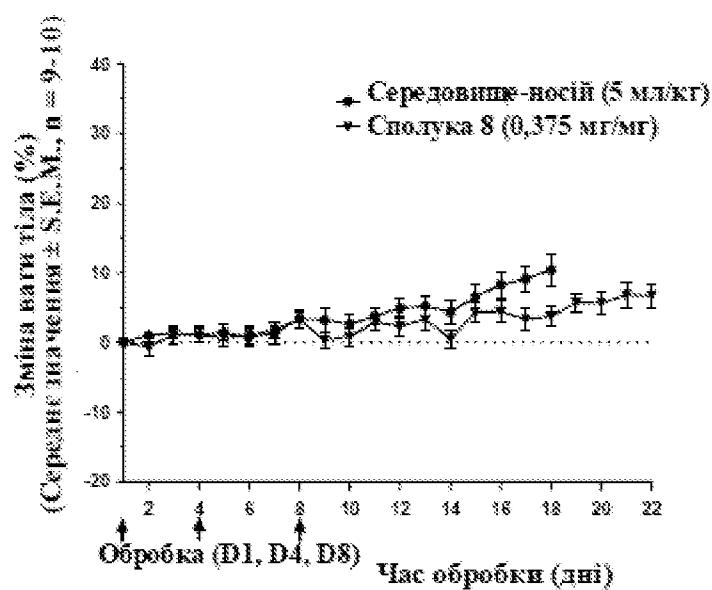


Fig. 3B

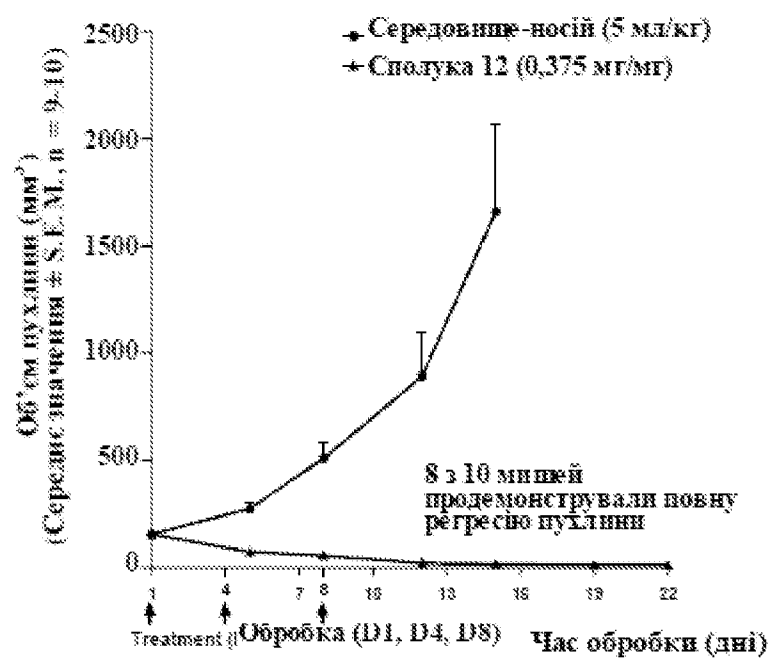


Fig. 4A

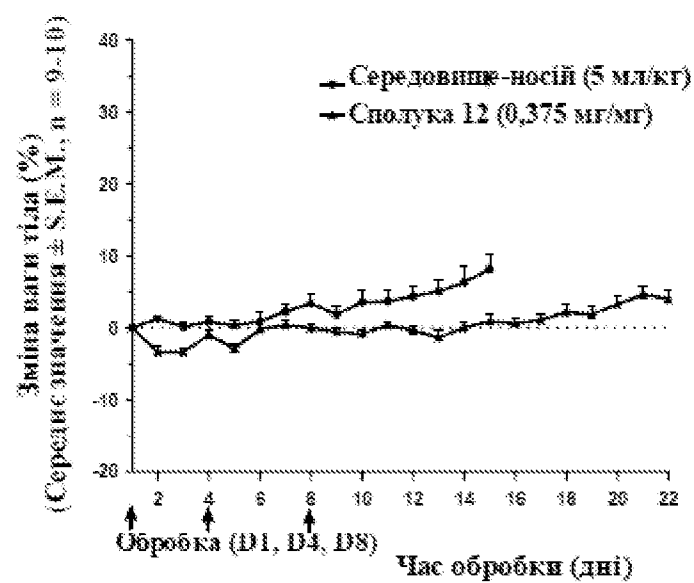


Fig. 4B

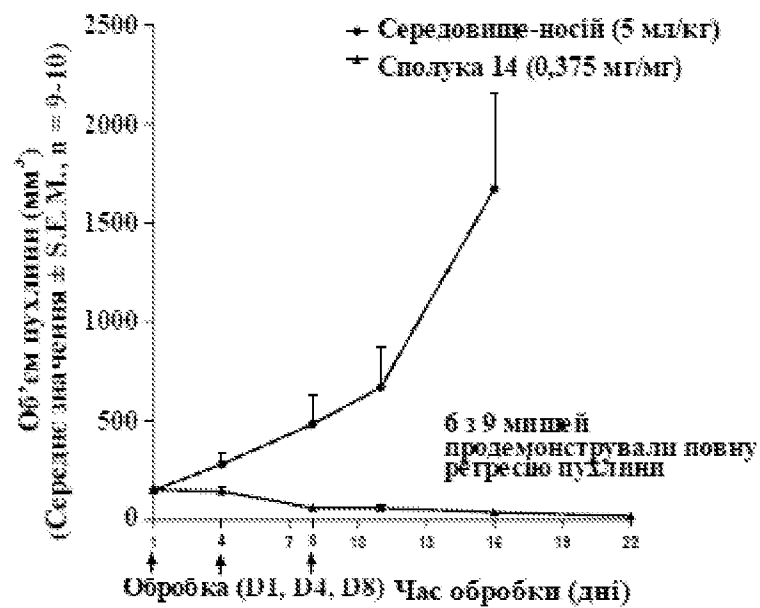


Fig. 5A

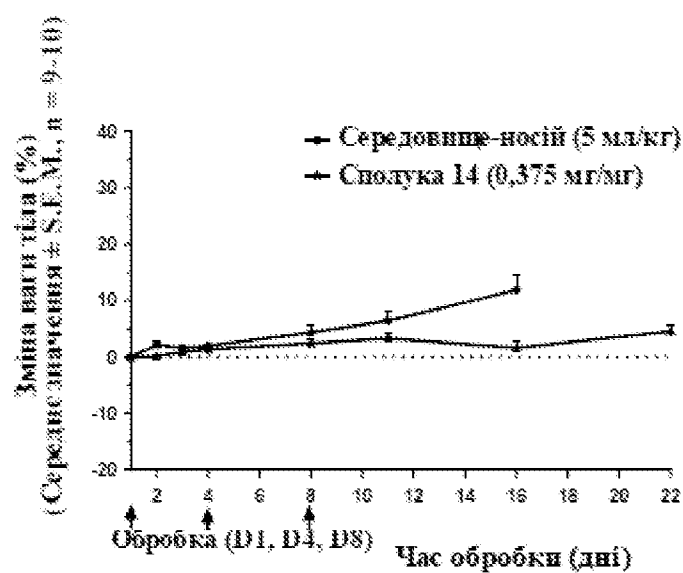


Fig. 5B

Об'єм пухлини

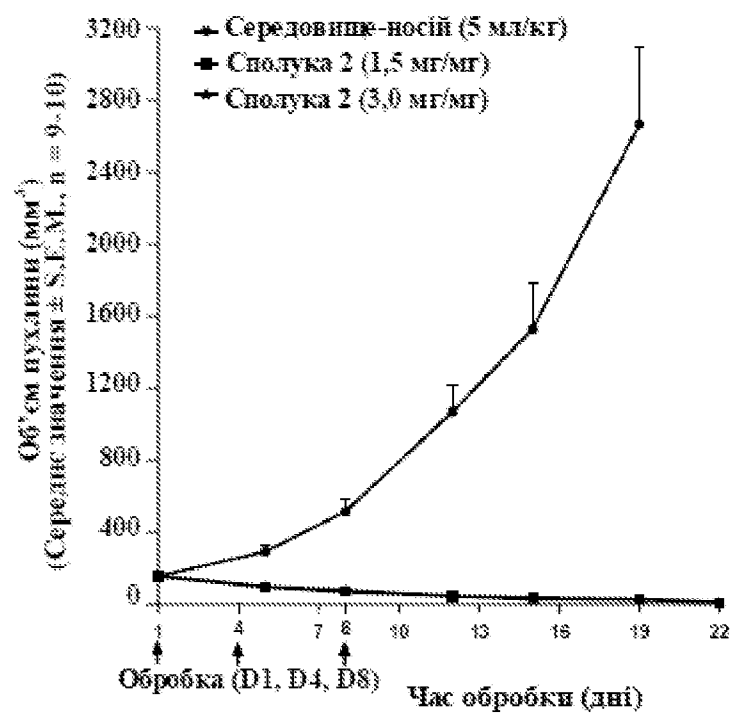


Fig. 6

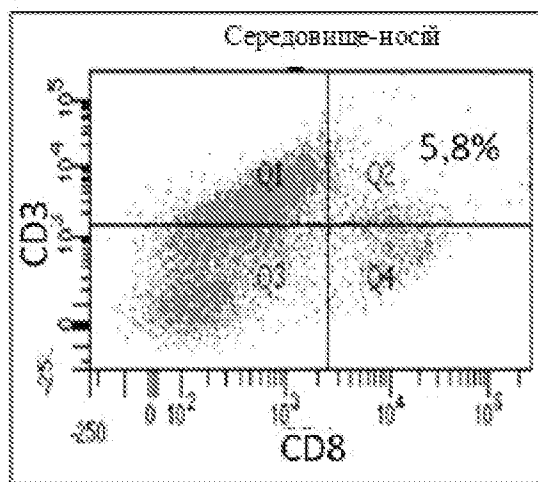
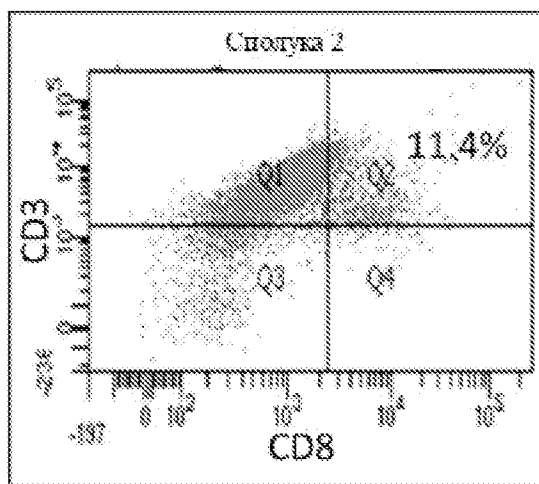


Fig. 7A



Фіг. 7В