

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090658** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.12

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.22

(54) ИНГИБИТОРЫ КЭП-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОНУКЛЕАЗЫ

(31) 62/620,065

(32) 2018.01.22

(33) US

(86) PCT/US2019/014461

(87) WO 2019/144089 2019.07.25

(71) Заявитель:
**ТАЙДЖЕН БИОТЕКНОЛОДЖИ КО.,
ЛТД. (TW)**

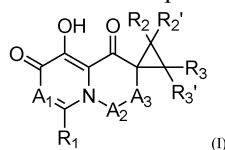
(72) Изобретатель:

**Хсу Мин-Чу (US), Линь Чу-Чун, Чэнь
Хун-Чуань, Чжан Чиянь, Йень Чи-
Фэн (TW)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(57) Предложено соединение приведенной ниже формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство; при этом в формуле (I) A_1 представляет собой CR_4 или N; A_2 представляет собой CR_5R_6' или NR_7' ; A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$ или NR_7' ; каждый из R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 и R_7' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} -гетероциклил; или R_5 и R_6 , R_5' и R_6' или R_5 и R_5' вместе с соседним атомом, к которому каждый из них присоединен, образуют C_{3-10} карбоциклил или C_{3-10} -гетероциклил. Помимо этого предложены способ применения описанных выше соединения или его фармацевтически приемлемых соли, метаболита или пролекарства для лечения гриппа и фармацевтическая композиция, содержащая все указанные выше соединения или их фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство.



A1

202090658

202090658

A1

ИНГИБИТОРЫ КЭП-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОНУКЛЕАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка утверждает приоритет предварительной заявки Соединенных Штатов Америки № 62/620065, поданной 22 января 2018 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, обладающим ингибирующей кэп-зависимую эндонуклеазу активностью, их пролекарствам и их применению для лечения гриппа.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

РНК-полимераза вирусов гриппа содержит домен кэп-зависимой эндонуклеазы, которая расщепляет матричные РНК (мРНК) хозяина с получением кэпированных фрагментов РНК, чтобы использовать их в качестве праймеров для инициирования синтеза вирусной мРНК.

Для трансляции вирусных мРНК рибосомами хозяина необходимо, чтобы вирусные мРНК были 5'-кэпированными. Это осуществляется в клетках, инфицированных вирусами гриппа, по механизму «кэп-снэтчинга (cap-snatching)», согласно которому кэп-зависимая эндонуклеаза отщепляет 5'-кэпы от молекул мРНК хозяина, которые затем используют в качестве праймеров (10-13 нуклеотидов) для транскрипции. Такие кэпированные РНК праймеры используют для синтеза мРНК, кодирующих вирусные белки.

Ингибирование активности кэп-зависимой эндонуклеазы приводит к подавлению размножения вируса. По сути, кэп-зависимая эндонуклеаза является потенциальной биологической мишенью для идентификации эффективных противогриппозных агентов.

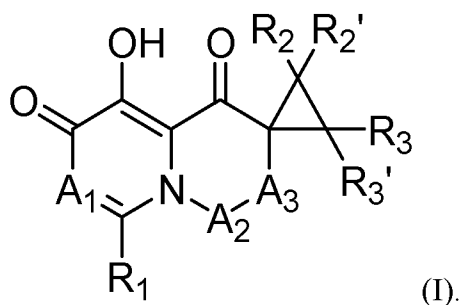
В качестве ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы были использованы различные гетероциклические соединения. Однако традиционные гетероциклические соединения демонстрируют неудовлетворительные фармакологические свойства, например, плохую эффективность, низкую растворимость и слабую биодоступность, что тем самым делает их нецелесообразными для практического применения в качестве терапевтических средств для лечения гриппа.

Существует потребность в разработке новых ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы для лечения гриппа, которые не имеют описанных выше недостатков.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям в качестве ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы для лечения гриппа. Неожиданно оказалось, что эти соединения демонстрируют высокую эффективность при ингибировании активности кэп-зависимой эндонуклеазы.

Один аспект этого изобретения относится к соединениям приведенной ниже формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, метаболитам или пролекарствам:

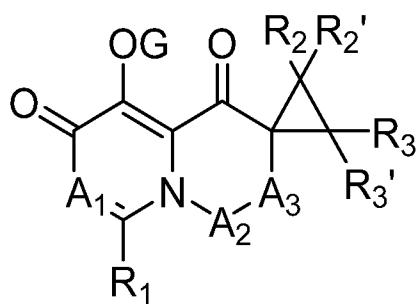


В этой формуле R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; A_1 представляет собой CR_4 или N; A_2 представляет собой CR_5R_6 или NR_7 ; A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$ или NR_7' ; R_4 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; и каждый из R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 и R_7' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; либо R_5 и R_6 , R_5' и R_6' или R_5 и R_5' вместе с соседним атомом, к которому каждый из них присоединен, образуют C_{3-10} карбоцикл или C_{3-10} гетероцикл. Следует отметить, что каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкиламина, C_{3-10} карбоцикла, C_{3-10} гетероцикла, C_{3-20} карбоцикла и C_{3-20} гетероцикла возможно замещен 1-5 группировками, выбранными из атома дейтерия, галогена, гидроксила, циано, amino, нитро, карбоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, групп C_{1-6} алкил(C_{3-10} карбоцикл), C_{1-6} алкил(C_{3-10} гетероцикл), C_{1-6}

6алкокси(C₃₋₁₀карбоцикл), C₁₋₆алкокси(C₃₋₁₀гетероцикл), C₃₋₁₀карбоцикла или C₃₋₁₀гетероцикла.

Соединения, соли, метаболиты или пролекарства, описанные выше, включают сами соединения, а также их полиморфы, стереоизомеры и сольваты, если это предусмотрено. Соль, например, может быть образована при взаимодействии между анионом и положительно заряженной группой (например, амина) в соединении, имеющем указанную выше формулу. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, иодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, ацетат, малат, тозилат, тартрат, фумарат, глутамат, глюкуронат, лактат, глутарат и малеат. Аналогичным образом, соль также может образовываться при взаимодействии между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) в соединении, также имеющем указанную выше формулу. Подходящие катионы включают ионы натрия, ионы калия, ионы магния, ионы кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Соединения также включают такие соли, которые содержат четвертичные атомы азота. Для упрощения расчета, если не указано иное, масса соединения, упомянутого в данном описании, относится к массе этого соединения в форме свободного основания.

Примеры пролекарств включают сложные эфиры и другие фармацевтически приемлемые производные, при введении которых субъекту могут образовываться активные соединения. Обычно пролекарство по данному изобретению имеет следующую формулу:



в которой G представляет собой группу, необходимую для образования пролекарства, которое может быть превращено в соединение формулы (I) в физиологических условиях. Примеры G включают, но не ограничиваются этим, -C(R₉R₉')-O-CO-R₁₀, -C(R₉R₉')-O-CO-O-R₁₀, -C(R₉R₉')-NR₁₁-C(=O)-CO-O-R₁₀, -C(R₉R₉')-O-CO-C(R₉R₉')-NR₁₁-CO-O-R₁₀, -C(R₉R₉')-C(R₉R₉')-O-CO-R₁₀, -C(R₉R₉')-R₁₀, -C(=O)-O-R₁₀, -C(=O)-R₁₀, -C(=O)-O-алкилен-O-R₁₀, -C(=O)-NR₁₀R₁₁ и -P(=O)(R₁₂R₁₃), где каждый из R₉, R₉' и R₁₁ независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₈алкил; R₁₀ представляет собой C₁₋₈алкил, C₃₋₁₀карбоцикл или C₃₋₁₀гетероцикл; R₁₂ представляет собой C₁₋

галкокси; и R₁₃ представляет собой C₁₋₈-галкокси или C₁₋₈-алкиламин. A₁, A₂, A₃, R₁, R₂, R₂', R₃ и R₃' определены так же, как и в формуле (I).

Сольват относится к комплексу, образуемому при взаимодействии между активным соединением и фармацевтически приемлемым растворителем. Примеры фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол, изопропанол, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Другим аспектом данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение, соль, метаболит или пролекарство, описанные выше, и один или более чем один фармацевтически приемлемый ингредиент. Фармацевтически приемлемыми ингредиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, поверхностно-активные вещества или их комбинация. Эту фармацевтическую композицию можно использовать для лечения гриппа.

Данное изобретение также охватывает применение одного или более чем одного из описанных выше соединений формулы (I), а также их солей, метаболитов или пролекарств, для приготовления лекарственного средства для лечения гриппа.

Еще один аспект данного изобретения относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, метаболита или пролекарства.

Следующим аспектом данного изобретения является способ лечения гриппа, который ассоциирован с кэп-зависимой эндонуклеазой. Данный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или более соединений, солей, метаболитов или пролекарств, описанных выше.

Термин «лечить» или «лечение» относится к введению одного или более соединений, солей, метаболитов или пролекарств субъекту, который имеет описанное выше заболевание, т.е. грипп, симптом такого заболевания или предрасположенность к такому заболеванию, с целью обеспечения терапевтического эффекта, например, с целью излечения, ослабления, изменения, воздействия на описанное выше заболевание, уменьшения интенсивности или предотвращения описанного выше заболевания, его симптома или предрасположенности к нему. «Эффективное количество» относится к количеству активного соединения, соли, метаболита или пролекарства, которое необходимо для обеспечения терапевтического эффекта. Эффективные дозы будут варьировать, как известно специалистам в данной области техники, в зависимости от типов подвергнутого лечению заболевания, пути введения, использования эксципиентов и возможности совместного применения с другим терапевтическим лечением.

Для осуществления способа по настоящему изобретению на практике, композицию, содержащую одно или более чем одно из описанных выше соединений, солей, метаболитов или пролекарств, можно вводить парентерально, перорально, назально, ректально, местно или трансбуккально. Термин «парентеральный», использованный в данном описании, относится к подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутрибрюшинной, внутримышечной, внутрисуставной, интраартериальной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной инъекции, инъекции в область поражения или в интракраниальное пространство, а также к любому подходящему методу инфузии.

Стерильная инъекционная композиция может представлять собой раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Одними из приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, являются маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют нелетучие масла (например, синтетические моно- или ди-глицериды). Для приготовления инъекционных препаратов полезны жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло и касторовое масло, особенно в своих полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель на основе длинноцепочечного спирта или диспергирующее вещество, карбоксиметилцеллюлозу или схожие диспергирующие агенты. Для установления состава композиции также можно использовать другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как твины и спаны, или другие схожие эмульгирующие агенты, или усилители биодоступности, которые обычно применяются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

Композиция для перорального введения может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток обычно используемые носители включают, среди прочих, лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В том случае, когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной

фазе вместе с эмульгирующими или суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, корригенты или красители.

Назальную аэрозольную или ингаляционную композицию можно приготовить в соответствии с методами, хорошо известными в области получения фармацевтических композиций. Например, такая композиция может быть приготовлена в виде раствора в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

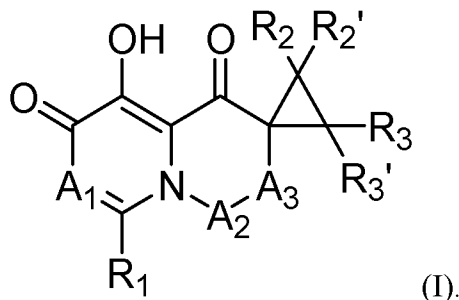
Следует отметить, что композицию, имеющую одно или более чем одно из описанных выше соединений, солей, метаболитов и пролекарств, также можно вводить в форме суппозитория для ректального введения.

Носитель в фармацевтической композиции должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с активным ингредиентом композиции (и предпочтительно, способен стабилизировать активный ингредиент) и не вреден для подлежащего лечению субъекта. В качестве фармацевтических эксципиентов для доставки активного соединения, 1,5-дифенил-пента-1,4-диен-3-она, можно использовать один или более чем один солюбилизующий агент. Примеры других носителей включают коллоидный оксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и D&C желтый № 10.

Подробное описание настоящего изобретения и его практическое применение приведены в описании ниже. Следует отметить, что другие признаки, задачи и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего далее подробного описания нескольких воплощений, а также из прилагаемой формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Подробно описаны соединения приведенной ниже формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, метаболиты или пролекарства:



В качестве повтора, R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-}

алкиламин, C₃₋₂₀карбоциклил или C₃₋₂₀гетероциклил; каждый из R₂, R₂', R₃ и R₃' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилокси, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилоксикарбонил, C₁₋₆алкиламин, C₃₋₂₀карбоциклил или C₃₋₂₀гетероциклил; A₁ представляет собой CR₄ или N; A₂ представляет собой CR₅R₆ или NR₇; A₃ представляет собой CR₅'R₆' или NR₇'; R₄ представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₂₀карбоциклил или C₃₋₂₀гетероциклил; и каждый из R₅, R₅', R₆, R₆', R₇ и R₇' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₂₀карбоциклил или C₃₋₂₀гетероциклил; либо R₅ и R₆, R₅' и R₆' или R₅ и R₅' вместе с соседним атомом, к которому каждый из них присоединен, образуют C₃₋₁₀карбоциклил или C₃₋₁₀гетероциклил. Следует отметить, что каждый из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилокси, C₁₋₆алкилкарбонила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, C₁₋₆алкиламина, C₃₋₁₀карбоциклила, C₃₋₁₀гетероциклила, C₃₋₂₀карбоциклила и C₃₋₂₀гетероциклила возможно замещен 1-5 группировками, выбранными из атома дейтерия, галогена, гидроксила, циано, amino, нитро, карбоксила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, групп C₁₋₆алкил(C₃₋₁₀карбоциклил), C₁₋₆алкил(C₃₋₁₀гетероциклил), C₁₋₆алкокси(C₃₋₁₀карбоциклил), C₁₋₆алкокси(C₃₋₁₀гетероциклил), C₃₋₁₀карбоциклил или C₃₋₁₀гетероциклил.

Термин «галоген» в данном описании относится к группе фтора, хлора, брома или йода. Термин «гидроксил» относится к группе -ОН. Термин «циано» относится к группе -CN. Термин «amino» относится к группе -NH₂. Термин «нитро» относится к группе -NO₂. Термин «карбоксил» относится к группе -COOH.

Термин «C₁₋₆алкил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к насыщенному гидрокарбильному заместителю с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 (например, от 1 до 4) атомов углерода. Примеры C₁₋₆алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил и тому подобное. Термин «C₂₋₆алкенил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к гидрокарбильному заместителю с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 (например, от 2 до 4) атомов углерода и одну или более двойных связей. Примеры C₂₋₆алкенила включают винил, аллил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пренил, бутаденил, пентенил, изопентенил, пентаденил и тому подобное. Термин «C₂₋₆алкинил» (по отдельности или в сочетании с

другим термином) относится к гидрокарбильному заместителю с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 (например, от 2 до 4) атомов углерода и одну или более тройных связей. Примеры C_{2-6} алкинила включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и тому подобное.

Термин « C_{1-6} алкокси» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к группе -OR, где R представляет собой C_{1-6} алкил. Примеры C_{1-6} алкокси включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси.

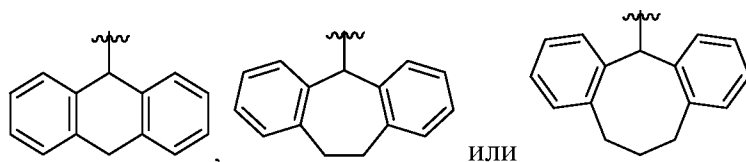
Термин « C_{1-6} алкиламин» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к группе -NHR, где R представляет собой C_{1-6} алкил. Примеры C_{1-6} алкиламина включают метиламино, этиламино и изопропиламино.

Термин « C_{3-20} карбоциклил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к насыщенному циклическому (т.е. «циклоалкильному»), частично насыщенному циклическому (т.е. «циклоалкенильному») или полностью ненасыщенному (т.е. «арильному») гидрокарбильному заместителю, содержащему от 3 до 20 атомов углерода в кольце (например, от 3 до 10, к C_{3-10} карбоциклилу; от 3 до 8, к C_{3-8} карбоциклилу; и от 5 до 6, к C_{5-6} карбоциклилу).

Термин «циклоалкил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) в данном описании относится к насыщенному циклическому гидрокарбильному заместителю, содержащему от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Циклоалкил может представлять собой одно кольцо, состоящее из атомов углерода, которое обычно содержит от 3 до 10 атомов углерода в кольце, в более типичном случае от 3 до 8 атомов в кольце и в еще более типичном случае 5-6 атомов в кольце. Примеры однокольцевого циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил. Циклоалкил может альтернативно представлять собой полициклическое кольцо. Термин «циклоалкенил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к частично насыщенному циклическому гидрокарбильному заместителю, содержащему от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Циклоалкенил может представлять собой одно кольцо, состоящее из атомов углерода, которое обычно содержит от 3 до 10 атомов углерода в кольце, в более типичном случае от 3 до 6 атомов в кольце и в еще более типичном случае 5-6 атомов в кольце. Примеры однокольцевого циклоалкенила включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептинил, циклооктинил и циклогексадиенил. Циклоалкенил может альтернативно представлять собой полициклическое кольцо. Термин «арил» (по отдельности или в

сочетании с другим термином) относится к ароматическому карбоциклилу, содержащему от 6 до 20 атомов углерода в кольце. Арил может быть моноциклическим или полициклическим. В случае полициклического ароматического кольца необходимо, чтобы в такой полициклической системе только одно кольцо было ненасыщенным, при этом оставшееся(иеся) кольцо(а) может/могут быть насыщенным(и), частично насыщенным(и) или ненасыщенным(и). Примеры арила включают фенил, нафталинил, инденил, инданил и тетрагидронафтил, флуоренил, адамантил.

Карбоциклил также может представлять собой полициклические кольцевые структуры (т.е. содержащие два или более колец, выбранных из «циклоалкила», «циклоалкенила» и «арила»). Примеры полициклического карбоциклила включают мостиковые, конденсированные и спироциклические карбоциклилы. В мостиковых карбоциклилах кольца имеют по меньшей мере два общих не являющихся соседними атома. В состоящей из конденсированных колец карбоциклической системе два кольца или несколько колец могут быть сконденсированы вместе таким образом, что эти два кольца имеют по меньшей мере одну общую связь. Примеры состоящих из конденсированных колец карбоциклилов включают инданил, инденил, тетрагидронафтил и флуоренил. Типичный состоящий из конденсированных колец карбоциклил представляет собой

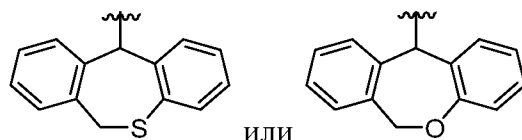


Термин «C₃₋₂₀гетероциклил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к насыщенным (т.е. «гетероциклоалкильным»), частично насыщенным (т.е. «гетероциклоалкенильным») или полностью ненасыщенным (т.е. «гетероарильным») кольцевым структурам, содержащим в общей сложности от 3 до 20 атомов в кольце, при этом по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. В одном из воплощений гетероциклил содержит от 1 до 4 (например, от 1 до 2) гетероатомов O, N и S. Термин «гетероциклоалкил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к насыщенному гетероциклилу. Термин «гетероциклоалкенил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к частично насыщенному гетероциклилу. Термин «гетероарил» (по отдельности или в сочетании с другим термином) относится к ароматическому гетероциклилу.

Гетероциклическая группировка может представлять собой моноциклическую структуру, которая обычно содержит от 3 до 10 атомов в кольце (т.е. C_{3-10} гетероцикл), в более типичном случае от 3 до 8 атомов в кольце (т.е. C_{3-8} гетероцикл) и в еще более типичном случае 5-6 атомов в кольце (т.е. C_{5-6} гетероцикл). Примеры моноциклического гетероцикла включают фуранил, тетрафуранил, тиофенил, пирролил, имидазолил, пирролинил, пирролидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, тетрагидропиридазинил, пиразолидинил, триазолил, тетразолил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолидинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, дигидротиазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидроизотиазолил, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, тианил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиодиазолил, оксadiaзолил, оксатриазолил, диоксазолил, оксатиазолил, оксатиолил, оксатиоланил, пиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, тетрагидротиопиранил, пиридилил, пиперидил, диазинил, пиперазинил, триазинил, изоксазолил, оксазолил, оксазинил, дигидрооксазинил, оксатиазинил, оксadiaзинил, морфолинил, морфолино, тиоморфолинил, тиоморфолино, азепинил, гексагидроазепинил, оксепинил, тиепинил, диазепинил, тетрагидродиазепинил, пиридонил, пиримидинил, гексагидропиримидинил, диоксанил, тииранил, оксетанил, азетидинил, диоксоланил, диоксолил и оксабициклопептанил.

Альтернативно, гетероциклическая группировка может представлять собой полициклическую структуру. Примеры полициклического гетероцикла включают мостиковые, конденсированные и спироциклические гетероциклы. В мостиковом гетероцикле кольца имеют по меньшей мере два общих не являющихся соседними атома. В состоящем из конденсированных колец гетероцикле два кольца или несколько колец (например, в дициклическом гетероцикле или трициклическом гетероцикле) могут быть сконденсированы вместе таким образом, что эти два кольца имеют по меньшей мере одну общую связь. Примеры состоящего из конденсированных колец гетероцикла, содержащего два или три кольца, включают имидазопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, тиазолпиридинил, индолизинил, пиранопирролил, пуринил, нафтиридинил, пиридопиридинил, птеридинил, дигидрохроменил, тетрагидроизохинолинил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолинил, изоиндолинил, изоиндазолил, бензaзинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, хинолил, изохинолил, циннолинил, бензодиазинил, бензопиранил, бензотриазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоксadiaзолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, бензоксазинил, бензотриазолил, бензизоксазинил,

бензизоксазолил, тиенопиридил, тиенопирролил, тиенопиразолил, тиенопиразинил, фуropипирролил, тиенотиенил, имидазопиридил, пиразолопиридил, тиазолопиридил, пиразолопиримидинил, пиразолотриазинил, пиридазолопиридил, триазолопиридил, имидазотиазолил, пиразинопиридазинил, хиназолинил, хинолил, изохинолил, нафтиридинил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидробензофурил, дигидробензоксазинил, дигидробензимидазолил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофурил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксазинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, карбазолил, акридинил, ксантил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, дибензофурил, имидазохинолил и тетрагидрокарбазолил. Типичный состоящий из конденсированных колец гетероциклил представляет собой



Соединения формулы (I) включают в себя соединения следующих четырех классов, т.е. классов I-IV.

Отличительным признаком соединений I класса является то, что A_2 представляет собой NR_7 , а A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$.

Отличительным признаком соединений II класса является то, что A_2 представляет собой CR_5R_6 , а A_3 представляет собой NR_7' .

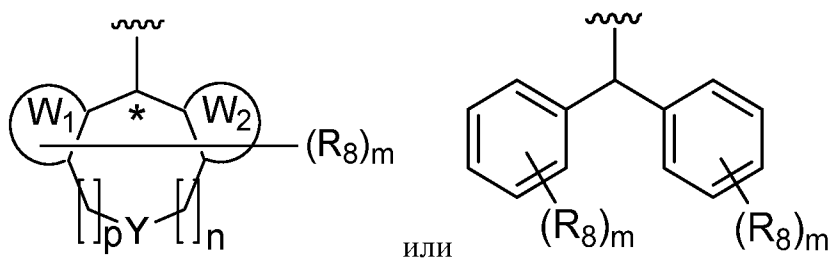
Отличительным признаком соединений III класса является то, что A_2 представляет собой CR_5R_6 , а A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$. В этом классе R_5 и R_5' вместе с соседним атомом, к которому каждый из них присоединен, могут образовывать C_{3-10} карбоциклил или C_{3-10} гетероциклил.

Отличительным признаком соединений IV класса является то, что A_2 представляет собой NR_7 , а A_3 представляет собой NR_7' .

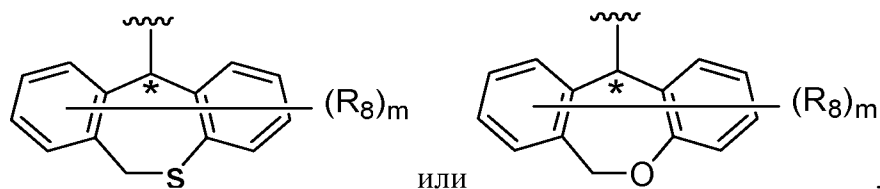
Вновь со ссылкой на формулу (I), R_1 обычно представляет собой атом водорода, дейтерия, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси. Например, R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия или C_{1-6} алкил. Типичное соединение формулы (I) содержит R_1 , представляющий собой атом водорода.

С другой стороны, каждый из R_4 , R_5 , R_5' , R_6 и R_6' обычно независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} гетероциклил; и каждый из R_7 и R_7' обычно

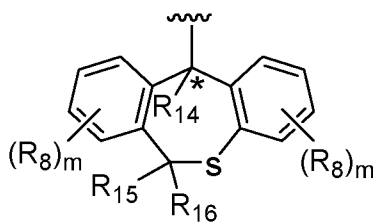
независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикллил или C_{3-20} гетероцикллил. Например, каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикллил или C_{3-20} гетероцикллил, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-20} карбоцикллила и C_{3-20} гетероцикллила возможно замещен 1-3 заместителями C_{3-8} карбоцикллил или C_{3-8} гетероцикллил. Каждое из других типичных соединений формулы (I) содержит R_7 и R_7' , независимо представляющие собой



где каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой C_{3-8} карбоцикллил или C_{3-8} гетероцикллил; Y представляет собой O , S , SO , SO_2 или CH_2 ; R_8 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси, при этом C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси возможно замещен 1-5 атомами дейтерия, галогена или гидроксильными группами; m представляет собой целое число от 1 до 5; n представляет собой целое число от 0 до 2; p представляет собой целое число от 0 до 2; и звездочка (*) указывает хиральный центр. В одном из воплощений каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой



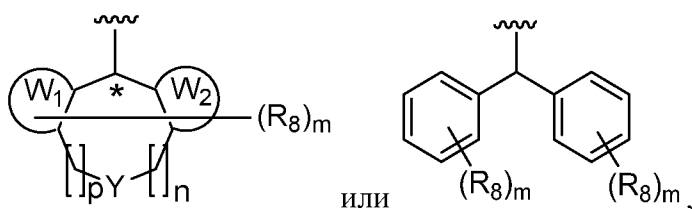
где m равно 1, 2 или 3. В одном из воплощений каждый из R_7 и R_7' представляет собой



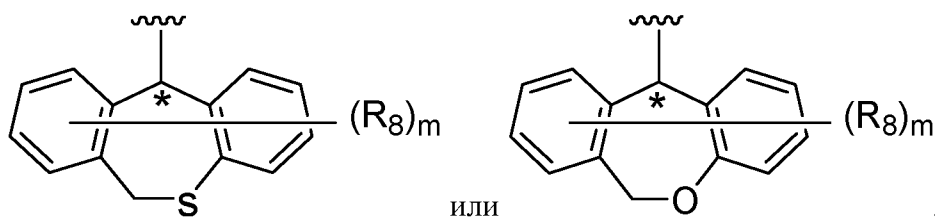
где m равно 1, 2 или 3; каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо представляет собой атом водорода или дейтерия.

В одном из воплощений каждое из соединений формулы (I) содержит A_2 , представляющий собой NR_7 , и A_3 , представляющий собой $CR_5'R_6'$, при этом каждый из R_5' и R_6' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикллил или

C_{3-20} гетероцикл; и R_7 представляет собой атом водорода, дейтерия, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл. В одном из воплощений R_7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-20} карбоцикла и C_{3-20} гетероцикла возможно замещен 1-3 заместителями C_{3-8} карбоцикл или C_{3-8} гетероцикл. В другом воплощении R_7 представляет собой

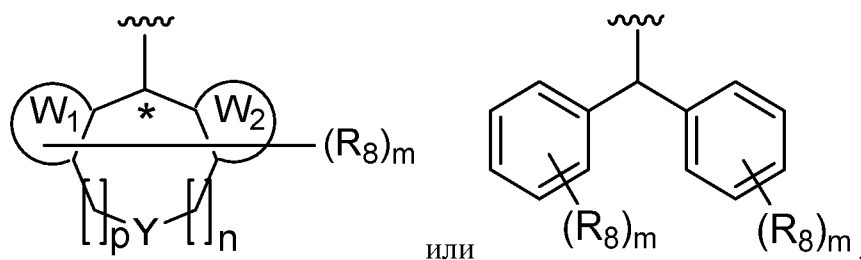


где каждая переменная определена так, как приведено выше. Например, R_7 представляет собой

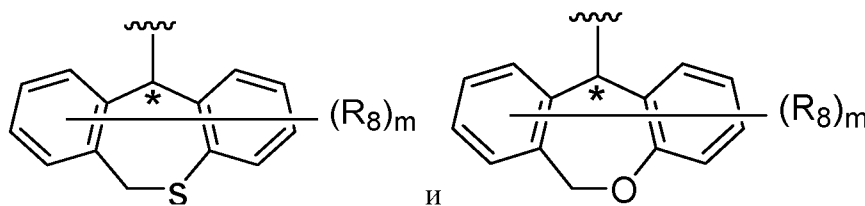


где m равно 1, 2 или 3.

В другом воплощении каждое из соединений формулы (I) содержит A_2 , представляющий собой NR_7 , и A_3 , представляющий собой $CR_5'R_6'$, при этом R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкил; каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, амина, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; каждый из R_5' и R_6' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил; и R_7 представляет собой атом водорода, дейтерия, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл. В другом воплощении R_7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-20} карбоцикла и C_{3-20} гетероцикла возможно замещен 1-3 заместителями C_{3-8} карбоцикл или C_{3-8} гетероцикл. Каждое из типичных соединений по этому воплощению содержит R_7 , представляющий собой

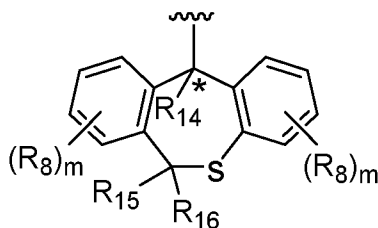


где каждая переменная определена так, как приведено выше. Примеры R_7 включают, но не ограничиваются этим,

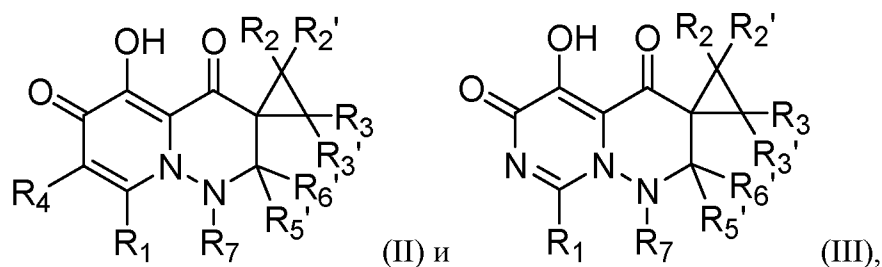


где m равно 1, 2 или 3.

В следующем воплощении соединений формулы (I) A_1 представляет собой CH или N; A_2 представляет собой NR_7 ; A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$; R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия или C_{1-6} алкил; каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; R_5' представляет собой атом водорода; R_6' представляет собой атом водорода, дейтерия, C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил; и R_7 представляет собой

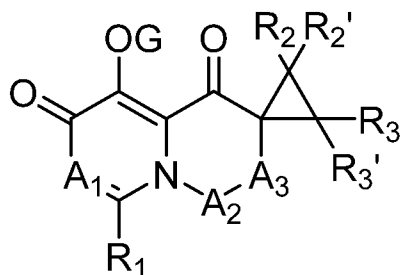


В одном из воплощений соединения формулы (I) могут быть представлены следующими формулами, т.е. формулой (II) и формулой (III):

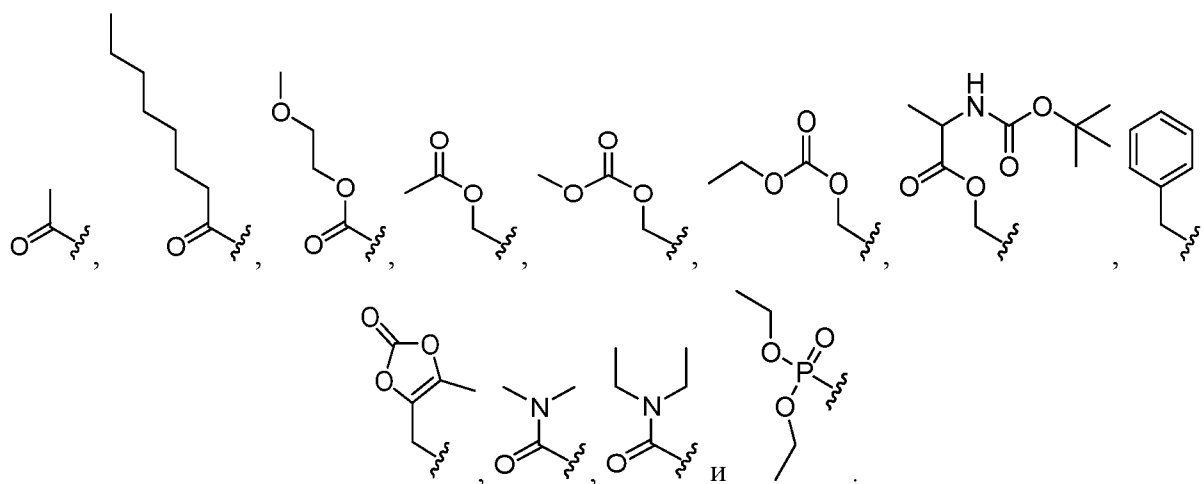


в которых R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_5' , R_6' и R_7 определены так, как указано выше.

Каждое из перечисленных выше типичных соединений формулы (I) может быть превращено в свое пролекарство, имеющее следующую формулу:



В этой формуле G может представлять собой $-C(R_9R_9')-O-CO-R_{10}$, $-C(R_9R_9')-O-CO-O-R_{10}$, $-C(R_9R_9')-NR_{11}-C(=O)-CO-O-R_{10}$, $-C(R_9R_9')-O-CO-C(R_9R_9')-NR_{11}-CO-O-R_{10}$, $-C(R_9R_9')-C(R_9R_9')-O-CO-R_{10}$, $-C(R_9R_9')-R_{10}$, $-C(=O)-O-R_{10}$, $-C(=O)-R_{10}$, $-C(=O)-O$ -алкилен- $O-R_{10}$, $-C(=O)-NR_{10}R_{11}$ или $-P(=O)(R_{12}R_{13})$, где каждый из R_9 , R_9' и R_{11} независимо представляет собой атом водорода или C_{1-8} алкил; R_{10} представляет собой C_{1-8} алкил, C_{3-10} карбоцикл или C_{3-10} гетероцикл; R_{12} представляет собой C_{1-8} алкокси; и R_{13} представляет собой C_{1-8} алкокси или C_{1-8} алкиламин. Типичный G представляет собой одну из следующих групп:



Группа $-OG$ превращается в группу $-OH$ в формуле (I) в результате реакции расщепления, протекающей под действием метаболизирующих лекарственное средство ферментов, гидролаз, кислот желудочного сока, энтеробактерий и т.д. в физиологических условиях *in vivo*. Пролекарство превращается в исходное соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении кэп-зависимой эндонуклеазы, *in vivo* после его введения. В соответствии с данным изобретением пролекарства демонстрируют улучшенную биодоступность и более высокую максимальную концентрацию (C_{max}), чем исходные соединения.

Соединения по данному изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров. Стереоизомеры соединений формулы (I) могут включать *цис*- и *транс*-изомеры, оптические изомеры, такие как (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропоизомеры,

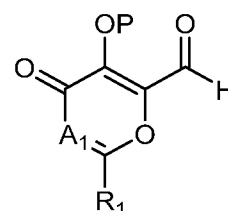
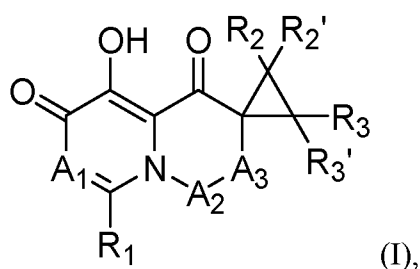
конформационные изомеры и таутомеры, соединений, в том числе соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и их смеси (такие как рацематы и диастереомеры). Включены все такие изомерные формы. Помимо этого соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут демонстрировать явление таутомерии.

Следует отметить, что соединения формулы (I) с высокой энантиомерной чистотой могут иметь энантиомерный избыток 90% или выше (например, 95% или выше и 99% или выше).

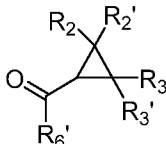
Данное изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую одно или более чем одно из описанных выше соединений, солей, метаболитов или пролекарств, для лечения гриппа.

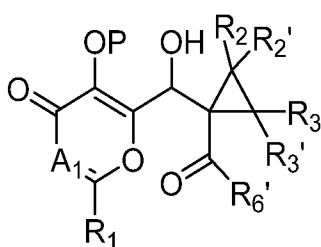
Кроме того, данное изобретение охватывает способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, метаболита или пролекарства.

Также в объем данного изобретения включен способ получения соединения приведенной ниже формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, метаболита или пролекарства,



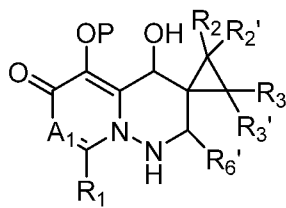
включающий следующие стадии: (1) предоставления альдегида , при этом R представляет собой защитную группу; (2) приведения во взаимодействие указанного

альдегида с карбонил-содержащим соединением  с получением первого



промежуточного соединения ; (3) приведения во взаимодействие

указанного первого промежуточного соединения с гидразином с получением второго



промежуточного соединения

; и (4) превращения указанного второго

промежуточного соединения в соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где A_1 представляет собой CR_4 , A_2 представляет собой NR_7 , и A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$; R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; R_4 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл; R_5' представляет собой H; и каждый из R_6' и R_7 независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл. И вновь, каждый из упомянутых C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкиламина, C_{3-20} карбоцикла и C_{3-20} гетероцикла возможно замещен 1-5 группировками, выбранными из атома дейтерия, галогена, гидроксила, циано, amino, нитро, карбоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, групп C_{1-6} алкил(C_{3-10} карбоцикл), C_{1-6} алкил(C_{3-10} гетероцикл), C_{1-6} алкокси(C_{3-10} карбоцикл), C_{1-6} алкокси(C_{3-10} гетероцикл), C_{3-10} карбоцикл или C_{3-10} гетероцикл.

Сначала скрининг соединений формулы (I), описанных выше, может быть проведен с использованием анализов *in vitro*, например, анализа снижения цитопатического эффекта, описанного ниже в ПРИМЕРЕ 2, на предмет оценки их эффективности в отношении ингибирования активности кэп-зависимой эндонуклеазы. После этого их оценку можно провести с использованием анализов *in vivo*, например, в исследовании в мышинной модели гриппа А, описанном ниже в ПРИМЕРЕ 3. Отобранные соединения далее могут быть протестированы для проверки их эффективности при лечении гриппа. С учетом этих результатов могут быть исследованы и определены подходящие диапазоны дозирования и пути введения.

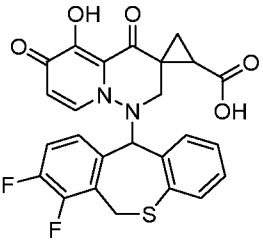
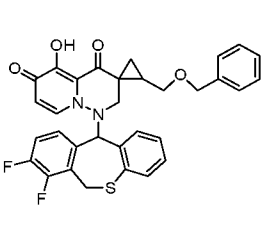
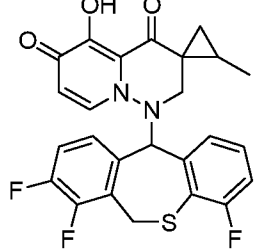
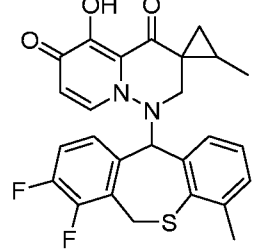
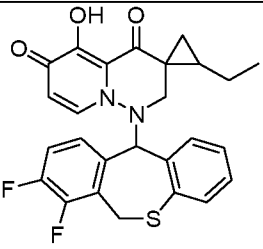
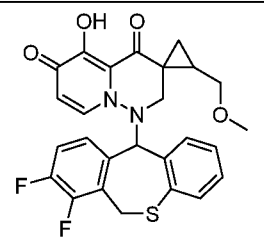
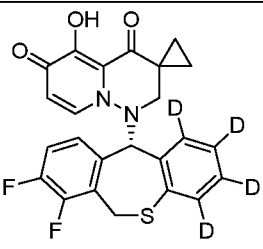
Без дальнейшего уточнения авторы изобретения считают, что специалист в данной области техники с учетом приведенного выше описания может применить настоящее изобретение в его наиболее полном объеме. Поэтому следующие далее конкретные примеры, т.е. ПРИМЕРЫ 1-3, должны истолковываться как просто иллюстративные, а не как ограничивающие каким-либо образом остальную часть данного изобретения.

Что касается конкретных примеров, то в ПРИМЕРЕ 1 приведены методики для получения определенных промежуточных соединений, типичных соединений формулы (I) и типичных пролекарств соединений формулы (I), а также аналитические данные для полученных таким образом соединений; а в ПРИМЕРАХ 2 и 3 приведены протоколы для тестирования этих соединений.

В приведенной ниже таблице показаны структуры 39 типичных соединений формулы (I).

Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4
Соединение 5	Соединение 6	Соединение 7	Соединение 8
Соединение 9	Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12

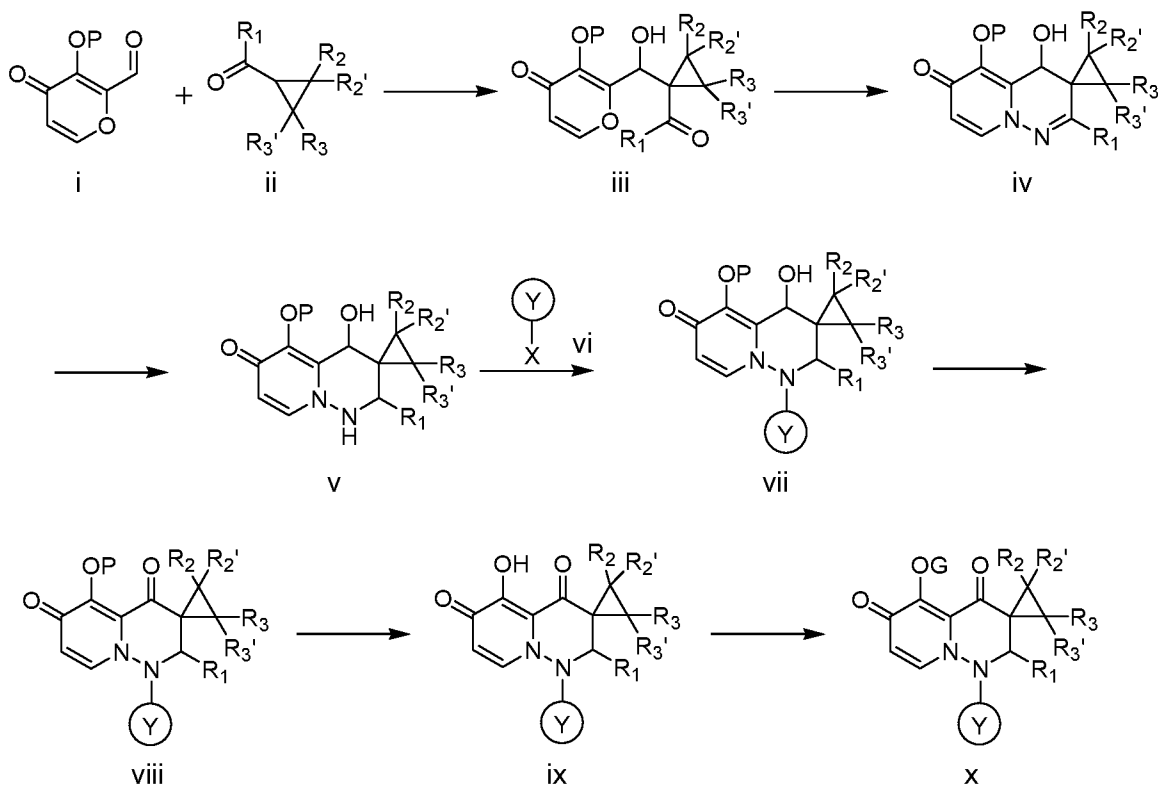
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15	Соединение 16
Соединение 17	Соединение 18	Соединение 19	Соединение 20
Соединение 21	Соединение 22	Соединение 23	Соединение 24
Соединение 25	Соединение 26	Соединение 27	Соединение 28
Соединение 29	Соединение 30	Соединение 31	Соединение 32

			
Соединение 33	Соединение 34	Соединение 35	Соединение 36
			
Соединение 37	Соединение 38	Соединение 39	

Ниже описаны методики, использованные для синтеза приведенных выше 39 типичных соединений.

Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции проводили в атмосфере осушенного азота или аргона, и ход реакций отслеживали по тонкослойной хроматографии (TLC), используя стеклянную пластинку с силикагелем 60 F₂₅₄ от Merck. Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля 60 от Merck (0,040-0,063 мм, 230-400 меш). Спектры ¹H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) и ¹³C ЯМР измеряли на спектрометрах Varian Mercury-300 и Varian Bruker AVIII-500, и химические сдвиги (δ) выражали в виде числа частей на миллион (млн⁻¹) относительно резонансного сигнала пика растворителя. Мультиплетности представлены следующими сокращениями: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quin (квинтет), m (мультиплет) или br (уширенный). Масс-спектры низкого разрешения измеряли с использованием HP Hewlett Packard серии 1100.

Для синтеза некоторых соединений формулы (I) следовали приведенной ниже схеме.

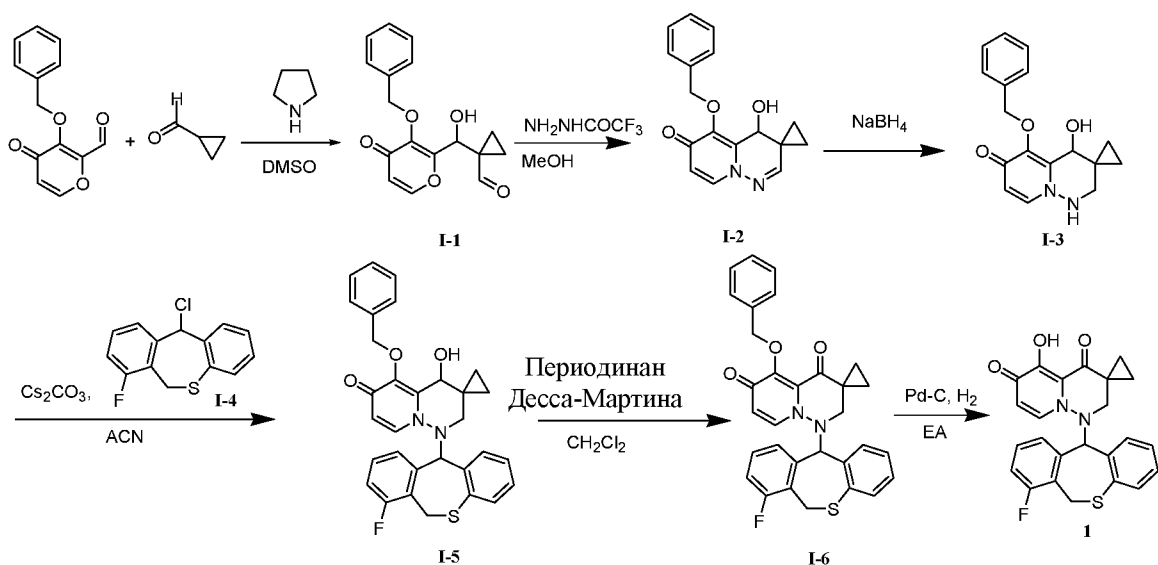


ПРИМЕР 1. Получение соединений 1-39 и определение их характеристик

Синтез соединения 1 и определение его характеристик

1-(1-Фтор-5,11-дигидро-10-тиа-дibenzo[a,d]циклогептен-5-ил)-5-гидрокси-3,3-циклопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-b]пиридазин-4,6-дион (соединение 1)

Сначала получали соединение I-3 из имеющегося в продаже 3-бензилокси-4-оксо-4H-пиран-2-карбальдегида через промежуточные соединения I-1 и I-2, следуя показанной ниже схеме:



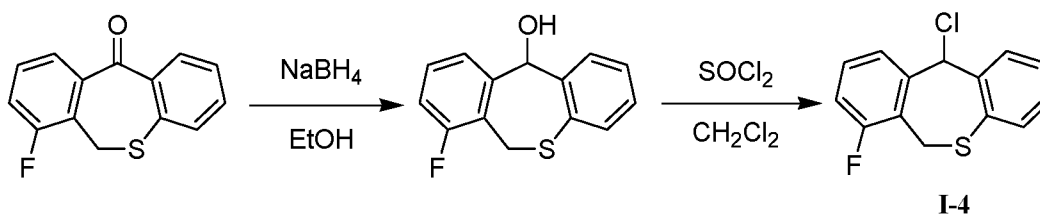
Пирролидин (30,9 г; 434 ммоль) добавляли к раствору 3-(бензилокси)-4-оксо-4H-пиран-2-карбальдегида (100 г; 434 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (91,3 г; 1,30

ммоль) в растворителе DMSO (диметилсульфоксид) (1 л), смесь перемешивали при 50°C в течение 23-24 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь растворяли в CH_2Cl_2 (1,0 л), промывали 1 н. раствором HCl (водн.) (1,0 л) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1,0 л), затем насыщенным рассолом (1,0 л). Органическую фазу отделяли и сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая остаток (133 г). Полученный таким образом остаток растворяли в EtOAc (1,0 л), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1,0 л), затем насыщенным водным раствором NaCl (1,0 л), сушили над безводным MgSO_4 и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении с образованием черного неочищенного вещества (106 г). Полученное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (гексан/ EtOAc ; 7/3) и после перекристаллизации из смеси гексан/ EtOAc (1/1) получали соединение I-1 в виде желто-зеленого твердого вещества (87 г; 66%).

К раствору соединения I-1 (9,65 г; 32 ммоль) в MeOH (145 мл) и H_2O (73 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NHCOCF}_3$ (8,23 г; 64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток растворяли в CH_2Cl_2 (500 мл x 3) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (MTBE; 250 мл), получая соединение I-2 (8,6 г; 90%).

К раствору соединения I-2 (4,32 г; 13,9 ммоль) в MeOH (38 мл) при 0°C медленно добавляли NaBH_4 (1,05 г; 27,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час к реакционному раствору добавляли H_2O (10 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток растворяли в CH_2Cl_2 (250 мл x 3) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным MgSO_4 и удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (4,47 г).

Соединение I-4 получали из имеющегося в продаже 9-фтор-11H-10-тиа-дибензо[a,d]циклогептен-5-она показанным ниже способом:



Раствор 9-фтор-11Н-10-тия-дibenzo[a,d]циклопентен-5-она (1,4 г; 6,1 ммоль) и NaBH_4 (0,28 г; 7,3 ммоль) перемешивали в смеси тетрагидрофурана (THF) и MeOH (1:1; 20 мл) при 0°C, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь далее гасили H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 1,4 г неочищенного остатка, который использовали на следующей стадии без очистки. Далее неочищенный остаток и SOCl_2 (0,88 мл; 12,2 ммоль) перемешивали в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение I-4, которое использовали непосредственно без очистки.

Соединение 1 получали через промежуточные соединения от I-3 до I-6 так, как приведено ниже. Раствор соединения I-3 (150 мг; 0,5 ммоль), карбоната цезия (491 мг; 1,5 ммоль) и соединения I-4 (265 мг; 1,0 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (ACN; 6 мл) при 50°C в течение 3 часов. Разбавляли CHCl_3 , промывали H_2O , органический слой сушили с использованием Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 39:1 CH_2Cl_2 :MeOH, получая соединение I-5 (92 мг; 0,17 ммоль; выход: 34%).

Раствор соединения I-5 (92 мг; 0,17 ммоль), периодинана Десса-Мартина (1,09 г; 2,56 ммоль) и NaHCO_3 (725 мг) перемешивали в ACN (50 мл) при 75°C в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали H_2O , органический слой сушили с использованием Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 39:1 CH_2Cl_2 :MeOH, получая соединение I-6 (60 мг; 0,11 ммоль; выход: 67%).

К раствору соединения I-6 (60 мг; 0,114 ммоль) в этилацетате (EA; 20 мл) и CHCl_3 (10 мл) добавляли Pd-C (35 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 ат (98,07 кПа)) при комнатной температуре в течение 1 часа. Катализатор удаляли фильтрованием через набивку целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 1 (46 мг; 0,106 ммоль; выход: 93%). MS (масс-спектрометрия): m/z 435,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl_3) δ 7.31-6.89 (m, 6H), 6.66-6.64 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.32 (br, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 1H).

Синтез соединений 2-39 и определение их характеристик

Каждое из соединений 2-39 получали аналогичным образом, следуя схеме, приведенной выше, и протоколам, описанным для получения соединения 1.

Аналитические данные для соединений 2-39 приведены ниже.

Соединение 2: MS: m/z 453,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.27 (d, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.43 (br, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 1H), 0.86-0.81 (m, 1H).

Соединение 3: MS: m/z 468,9 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31-7.19 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.89-5.81 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.9 (d, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 2H).

Соединение 4: MS: m/z 451,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31-7.08 (m, 6H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 0.97-0.83 (m, 2H).

Соединение 5: MS: m/z 453,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.99-0.85 (m, 1H).

Соединение 6: MS: m/z 465,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31-7.10 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (br, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 1H).

Соединение 7: MS: m/z 449,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09-6.92 (m, 3H), 6.70 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.84-5.74 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.26 (br, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H).

Соединение 8: MS: m/z 435,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 4H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 1H).

Соединение 9: MS: m/z 435,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7.47-7.29 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.71-0.60 (m, 1H), 0.58-0.45 (m, 1H).

Соединение 10: MS: m/z 449,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7.47-7.45 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H).

Соединение 11: MS: m/z 431,2 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H).

Соединение 12: MS: m/z 469,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.26-7.02 (m, 5H), 6.76 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.17 (br, 1H), 2.91 (d, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.00-0.81 (m, 2H).

Соединение 13: MS: m/z 451,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.43-7.15 (m, 6H), 6.75 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.43 (br, 1H), 2.90 (d, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 0.99-0.79 (m, 2H).

Соединение 14: MS: m/z 469,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.38-7.16 (m, 4H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.60 (br, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 0.96-0.81 (m, 2H).

Соединение 15: MS: m/z 453,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7.48-7.24 (m, 2H), 7.24-6.96 (m, 3H), 6.80-6.50 (m, 2H), 6.50-6.34 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 1H), 0.96-0.80 (m, 1H).

Соединение 16: MS: m/z 467,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.21 (d, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.72 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.66 (m, 3H), 0.99-0.81 (m, 2H).

Соединение 17: MS: m/z 471,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 2H).

Соединение 18: MS: m/z 486,9 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.14 (d, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.64 (br, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 2H).

Соединение 19: MS: m/z 469,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 2H), 7.10-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.24 (s,

1H), 4.17 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 1H).

Соединение 20: MS: m/z.467,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.69-0.66 (m, 1H).

Соединение 21: MS: m/z 467,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.14-6.78 (m, 4H), 6.65 (d, 0,4H), 6.57-6.52 (m, 0,6H), 5.94 (d, 0,6H), 5.85 (d, 0,4H), 5.46-5.33 (m, 1H), 5.22 (s, 0,4H), 5.04 (s, 0,6H), 4.18 (d, 0,6H), 4.06 (d, 0,4H), 3.14-3.02 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1,4H), 1.66-1.58 (m, 0,6H), 1.35-1.33 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 1,4H), 0.70-0.64 (m, 0,6H).

Соединение 22: MS: m/z.480,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.16-6.96 (m, 3H), 6.91-6.79 (m, 1H), 6.64 (d, 0,5H), 6.57-6.53 (m, 0,5H), 5.94 (d, 0,5H), 5.85 (d, 0,5H), 5.67 (dd, 0,5H), 5.37 (dd, 0,5H), 5.30 (s, 0,5H), 5.13 (s, 0,5H), 4.16 (d, 0,5H), 4.04 (d, 0,5H), 2.82-2.74 (m, 1H), 1.92-1.52 (m, 4H), 1.13-1.02 (m, 4H), 0.97-0.81 (m, 1H).

Соединение 23: MS: m/z 503,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.36-7.21 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 2.92 (d, 1H), 2.04-1.06 (m, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H).

Соединение 24: MS: m/z 487,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.92 (d, 1H), 2.17 (br, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H).

Соединение 25: MS: m/z 479,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 1H), 7.23-6.98 (m, 3H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.67 (d, 0,5H), 6.60-6.55 (m, 0,5H), 5.92 (d, 0,5H), 5.90-5.78 (m, 1,5H), 5.49 (dd, 0,5H), 5.37 (dd, 0,5H), 5.33-5.27 (m 2H), 5.21 (s, 0,5H), 5.09 (s, 0,5H), 4.18 (d, 0,5H), 4.08 (d, 0,5H), 3.44-3.40 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1,5H), 1.78-1.74 (m, 0,5H), 1.12-1.07 (m, 0,5H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 0,5H).

Соединение 26: MS: m/z 485,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 0,5H), 6.51 (d, 0,5H), 5.96 (d, 0,5H), 5.91 (d, 0,5H), 5.51 (d, 0,5H), 5.46 (d, 0,5H), 5.29 (s, 0,5H), 5.11 (s, 0,5H), 4.24 (d, 0,5H), 4.15 (d, 0,5H), 3.12-3.08 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1,5H), 1.66-1.64 (m, 0,5H), 1.37-1.33 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 1,5H), 0.72-0.66 (m, 0,5H).

Соединение 27: MS: m/z 481,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 2,5H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 0,5H), 6.60-6.53 (m, 1H), 5.96 (d, 0,5H), 5.84 (d, 0,5H), 5.48 (dd, 0,5H), 5.35 (dd, 0,5H), 5.25 (s, 0,5H), 5.07 (s, 0,5H), 4.23 (d,

0,5H), 4.16 (d, 0,5H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.34 (s, 1,5H), 2.25 (s, 1,5H), 1.85-1.65 (m, 1,5H), 1.60-1.51 (m, 0,5H), 1.36-1.25 (m, 3H), 1.04-0.89 (m, 1,5H), 0.70-0.67 (m, 0,5H).

Соединение 28: MS: m/z 467,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.14-7.02 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H).

Соединение 29: MS: m/z 497,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.28 (br, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 0.97-0.83 (m, 2H).

Соединение 30: MS: m/z 485,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.12-7.02 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.41 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H).

Соединение 31: MS: m/z 481,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.09-7.02 (m, 3H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.64-0.58 (m, 1H).

Соединение 32: MS: m/z 525,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.12 (s, 0,5H), 4.98 (s, 0,5H), 4.13-3.91 (m, 4H), 3.52 (d, 1H), 3.16 (bs, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 3H).

Соединение 33: MS: m/z 497,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7.33 (d, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.06-7.0 (m, 2H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.70 (d, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.39 (s, 0,5H), 5.27 (s, 0,5H), 4.04 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 1H).

Соединение 34: MS: m/z 573,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.50-7.31 (m, 4H), 7.22-7.09 (m, 5H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.63-3.47 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.58 (bs, 1H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H), 0.87-0.85 (m, 1H).

Соединение 35: MS: m/z 485,0 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.68-0.64 (m, 1H).

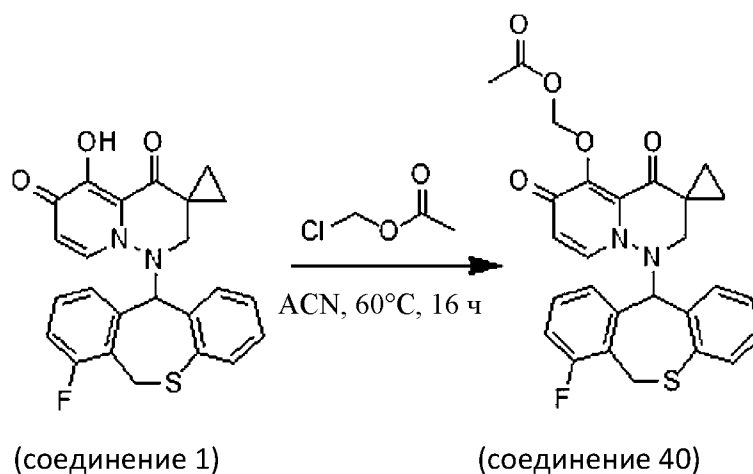
Соединение 36: MS: m/z 481,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.68-0.65 (m, 1H).

Соединение 37: MS: m/z 481,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.29 (d, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.08 (d, 2H), 4.04 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.02-1.97 (m, 3H), 0.67-0.68 (m, 1H).

Соединение 38: MS: m/z 497,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.04-2.80 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 1H).

Соединение 39: MS: m/z 457,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.27 (d, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 1H).

Синтез соединения 40 и определение его характеристик



Соединение 1 (0,033 г; 0,076 ммоль) растворяли в CH₃CN (6 мл) и добавляли K₂CO₃ (0,315 г; 2,28 ммоль), катализатор NaI и хлорметилацетат (0,050 г; 0,46 ммоль). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Раствор смеси концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством PLC, получая соединение 40 (6,1 мг; выход: 16%) MS: m/z 507,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.32-7.04 (m, 6H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 2H).

Синтез соединений 41-61 и определение их характеристик

Каждое из соединений 41-61 получали, следуя протоколам, аналогичным описанным для получения соединения 40.

Аналитические данные для соединений 41-61 приведены ниже.

Соединение 41: MS: m/z 552,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.60-3.33 (m, 4H), 2.90 (d, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 6H), 0.87-0.74 (m, 2H).

Соединение 42: MS: m/z 716,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.20-6.97 (m, 6H), 6.88-6.27 (m, 2H), 6.28 (d, 0,5H), 6.15 (d, 0,5H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.87 (d, 0,5H), 5.74 (d, 0,5H), 5.48-5.43 (m, 1,5H), 5.24-5.10 (m, 2,5H), 5.01 (d, 0,5H), 4.75 (d, 0,5H), 4.54-4.49 (m, 0,5H), 4.36-4.31 (m, 0,5H), 4.11-4.00 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 0,5H), 2.24-2.17 (m, 0,5H), 2.00-1.98 (m, 0,5H), 1.90-1.85 (m, 0,5H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.05-0.68 (m, 8H).

Соединение 43: MS: m/z 579,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.99 (d, 0,1H), 5.48 (dd, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.71-2.66 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 6H), 0.97-0.77 (m, 5H).

Соединение 44: MS: m/z 543,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.07-6.95 (m, 4H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.49-5.40 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 1H), 0.76-0.65 (m, 2H).

Соединение 45: MS: m/z 541,0 (M^++1); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 2H).

Соединение 46: MS: m/z 555,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 0,5H), 7.18 (d, 0,5H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 0,5H), 6.72-6.70 (m, 0,5H), 6.57-6.55 (m, 0,5H), 6.44-6.42 (m, 0,5H), 5.97 (d, 0,5H), 5.94 (d, 0,5H), 5.53-5.44 (m, 1H), 5.14 (s, 0,5H), 5.12 (s, 0,5H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.06 (d, 0,5H), 4.01 (d, 0,5H), 3.83 (s, 1,5H), 3.68 (s, 1,5H), 3.03-2.872 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 2H).

Соединение 47: MS: m/z 539,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.22 (d, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.79 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.17 (s,

1H), 4.13 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.85-0.73 (m, 2H).

Соединение 48: MS: m/z 538,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.21-7.29 (m, 1H), 7.09-6.90 (m, 3H), 6.80-6.59 (m, 2H), 5.97 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 6H), 2.90 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 2H).

Соединение 49: MS: m/z 579,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 0.87-0.74 (m, 2H).

Соединение 50: MS: m/z 555,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.10-6.97 (m, 3H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 0.88-0.73 (m, 2H).

Соединение 51: MS: m/z 583,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.10-6.91 (m, 3H), 6.78 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H) 2.92 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.44-1.26 (m, 7H), 0.90-0.75 (m, 2H).

Соединение 52: MS: m/z 542,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.13-6.85 (m, 4H), 6.61 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 0.87-0.71 (m, 2H).

Соединение 53: MS: m/z 583,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H), 7.13-6.83 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.33-5.15 (m, 3H), 4.16-4.12 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 0.82-0.71 (m, 2H).

Соединение 54: MS: m/z 559,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H), 7.14-6.83 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 0.88-0.73 (m, 2H).

Соединение 55: MS: m/z 493,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.32-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.01 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 2H).

Соединение 56: MS: m/z 525,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.24-7.22 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.01-6.86 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 0.82-0.74 (m, 2H).

Соединение 57: MS: m/z 561,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.29-7.20 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.76 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.31-5.16 (m, 3H), 4.07 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.90-0.71 (m, 2H).

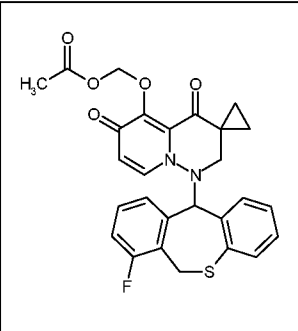
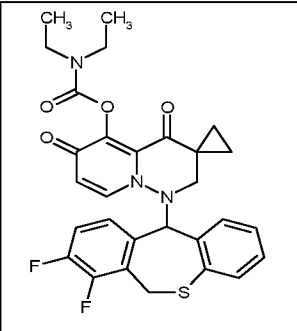
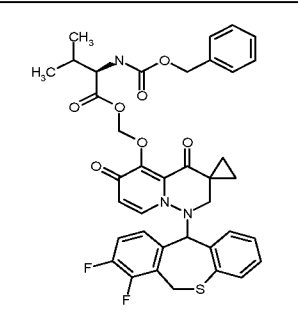
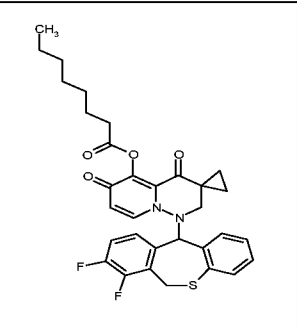
Соединение 58: MS: m/z 539,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.31-7.22 (m, 3H), 7.15-6.88 (m, 3H), 6.77-6.67 (m, 1H), 6.06 (d, 0,75H), 6.00 (d, 0,25H), 5.87-5.80 (m, 2H), 5.43 (d, 0,25H), 5.28 (d, 0,75H), 5.15 (s, 0,25H), 5.00 (s, 0,75H), 4.14 (d, 0,75H), 4.05 (d, 0,25H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 3H), 0.94-0.83 (m, 1H), 0.63-0.48 (m, 1H).

Соединение 59: MS: m/z 539,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.26 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.47-0.44 (m, 1H).

Соединение 60: MS: m/z 557,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.22 (d, 1H), 7.17-6.97 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.45-0.43 (m, 1H).

Соединение 61: MS: m/z 553,1 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.23 (d, 1H), 7.17-6.97 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.45-0.43 (m, 1H).

В приведенной ниже таблице показаны структуры соединений 40-61.

			
Соединение 40	Соединение 41	Соединение 42	Соединение 43

Соединение 44	Соединение 45	Соединение 46	Соединение 47
Соединение 48	Соединение 49	Соединение 50	Соединение 51
Соединение 52	Соединение 53	Соединение 54	Соединение 55
Соединение 56	Соединение 57	Соединение 58	Соединение 59
Соединение 60	Соединение 61		

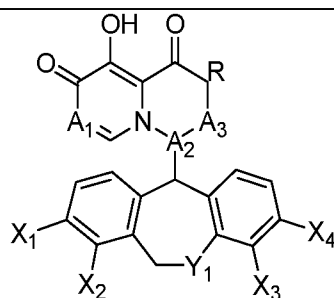
ПРИМЕР 2. Анализ снижения цитопатического эффекта (CPE)

Для оценки эффективности тестируемых соединений в отношении ингибирования действия вирусов гриппа проводили анализ снижения CPE, как приведено ниже.

Конфлюэнтные клетки MDCK (клетки Мадин-Дарби почки собаки) в 96-луночных планшетах для культур тканей инкубировали с тестируемыми соединениями и вирусами гриппа А или В с низкой множественностью заражения в течение 72 ч при 37°C. Содержимое лунок планшетов фиксировали, добавляя 0,5% формальдегида, после чего окрашивали 0,5%-ным кристаллическим фиолетовым. После этого проводили измерения содержимого планшетов при 570 нм с использованием микропланшетного ридера (Multiskan Ascent, Thermo). Концентрацию тестируемого соединения, необходимую для снижения на 50% индуцированного вирусами CPE относительно вирусного контроля, выражали в виде эффективной дозы, вызывающей эффект величиной 50% (EC₅₀).

Соединения 1-39 тестировали с использованием анализа снижения CPE. В случае инфекции вирусом гриппа А наблюдали, что 30 тестируемых соединений (т.е. соединения 1-10, 13, 16-22, 25, 27-30, 32-33, 35-38 и 39) неожиданно демонстрировали значения EC₅₀ ниже 0,1 мкМ, а 9 тестируемых соединений (т.е. соединения 11-12, 14-15, 23-24, 26, 31 и 34) демонстрировали значения EC₅₀ в диапазоне 0,1-1 мкМ. С другой стороны, в случае инфекции вирусом гриппа В было обнаружено, что 15 тестируемых соединений (т.е. соединения 2-5, 7-9, 14-15, 17, 24, 35, 37-38 и 39) неожиданно демонстрировали значения EC₅₀ ниже 0,1 мкМ, а 24 тестируемых соединения (т.е. соединения 1, 6, 10-13, 16, 18-23, 25-34 и 36) демонстрировали значения EC₅₀ в диапазоне 0,1-1 мкМ.

Кроме того, было обнаружено, что соединения по данному изобретению, содержащие циклопропильную группировку в формуле (I), неожиданно демонстрировали более высокую эффективность в ингибировании действия вирусов гриппа, чем близкие по структуре аналоги, не содержащие циклопропильной группировки. Результаты различия в значениях противогриппозной активности между соединениями сравнения (близкими по структуре аналогами, не содержащими циклопропильной группировки) и соединениями из примеров (содержащими циклопропильную группировку) показаны в приведенной далее таблице.



Соединение сравнения	A ₁	A ₂	A ₃	Y ₁	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	R	По сравнению с	Различие в активности (разы)*	
											Вирус гриппа А	Вирус гриппа В
A1	CH	N	CH ₂	S	H	F	H	H		соединением 1	2,2	-
A2	CH	N	CH ₂	S	H	F	H	H		соединением 1	6,6	2,2
A3	CH	N	CH ₂	S	H	F	H	H		соединением 1	5,0	-
A4	CH	N	CH ₂	S	H	F	H	H		соединением 1	15,3	2,5
A5	CH	N	CH ₂	S	H	F	H	H		соединением 1	4,6	2,9
B1	CH	N	CH ₂	S	F	F	H	H		соединением 2	7,2	3,0
B2	CH	N	CH ₂	S	F	F	H	H		соединением 2	3,9	3,3
B3	CH	N	CH ₂	S	F	F	H	H		соединением 2	57,9	-
B4	CH	N	CH ₂	S	F	F	H	H		соединением 2	8,0	4,4
C1	CH	N	CH ₂	S	F	H	Cl	H		соединением 3	2,0	-

C2	CH	N	CH ₂	S	F	H	Cl	H		соединением 3	4,8	-
C3	CH	N	CH ₂	S	F	H	Cl	H		соединением 3	9,4	3,0
C4	CH	N	CH ₂	S	F	H	Cl	H		соединением 3	37,1	8,0
C5	CH	N	CH ₂	S	F	H	Cl	H		соединением 3	17,9	2,7
D1	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	H	H		соединением 4	5,4	-
D2	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	H	H		соединением 4	3,8	-
D3	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	H	H		соединением 4	5,6	2,5
D4	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	H	H		соединением 4	10,1	5,8
D5	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	H	H		соединением 4	10,3	8,4
E1	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	CH ₃	H		соединением 6	2,4	-
E2	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	CH ₃	H		соединением 6	9,2	1,9
E3	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	CH ₃	H		соединением 6	3,8	-
F1	CH	N	CH ₂	S	F	H	CH ₃	H		соединением 7	4,6	2,6
F2	CH	N	CH ₂	S	F	H	CH ₃	H		соединением 7	4,1	2,1
F3	CH	N	CH ₂	S	F	H	CH ₃	H		соединением 7	16,0	3,8
F4	CH	N	CH ₂	S	F	H	CH ₃	H		соединением 7	30,0	10,8

F5	CH	N	CH ₂	S	F	H	CH ₃	H		соединением 7	27,1	5,5
G1	CH	N	CH ₂	S	F	H	H	H		соединением 8	6,8	2,6
G2	CH	N	CH ₂	S	F	H	H	H		соединением 8	5,0	2,4
G3	CH	N	CH ₂	S	F	H	H	H		соединением 8	5,0	3,3
H1	CH	N	CH ₂	S	H	H	F	H		соединением 9	4,7	2,9
H2	CH	N	CH ₂	S	H	H	F	H		соединением 9	8,9	2,9
H3	CH	N	CH ₂	S	H	H	F	H		соединением 9	27,7	10,4
H4	CH	N	CH ₂	S	H	H	F	H		соединением 9	5,4	3,1
I1	CH	N	CH ₂	S	H	H	CH ₃	H		соединением 11	3,1	-
J1	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	F	H		соединением 14	4,5	-
J2	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	F	H		соединением 14	3,2	-
J3	CH	N	CH ₂	S	Cl	H	F	H		соединением 14	4,9	5,1
K1	CH	N	CH ₂	O	F	H	Cl	H		соединением 15	3,2	2,9
K2	CH	N	CH ₂	O	F	H	Cl	H		соединением 15	8,0	2,1
L1	CH	N	CH ₂	S	F	F	CH ₃	H		соединением 16	15,4	3,5
L2	CH	N	CH ₂	S	F	F	CH ₃	H		соединением 16	16,7	27,9

M1	CH	N	CH ₂	S	F	F	F	H		соединением 17	94,4	13,6
M2	CH	N	CH ₂	S	F	F	F	H		соединением 17	4,9	-
N1	CH	N	CH ₂	S	Cl	F	H	H		соединением 19	3,1	-
N2	CH	N	CH ₂	S	Cl	F	H	H		соединением 19	3,6	-
O1	CH	N	CH ₂	S	Cl	F	F	H		соединением 24	3,9	-

*Различие в активности означает соотношение (значение EC₅₀ для соединения сравнения)/(значение EC₅₀ для соединения из примеров).

Эти результаты указывают на то, что соединения по данному изобретению неожиданно демонстрировали более высокую эффективность в ингибировании действия вирусов гриппа по сравнению с их структурно близкими аналогами.

ПРИМЕР 3. Коэффициент выживаемости в эксперименте с введением соединений через 24 часа после инфицирования вирусом гриппа

Тесты выполняли так, как приведено ниже, чтобы оценить влияние соединений формулы (I), вводимых через 24 часа после инфицирования в мышиную модели вируса гриппа А, на коэффициенты выживаемости мышей.

Сначала мышей инфицировали вирусом гриппа А из расчета 100 или 500 бляшкообразующих единиц (pfu)/мышь, затем через 24 часа после инфицирования вводили соединения формулы (I). Введение выполняли два раза в сутки в течение 5 суток. Каждое соединение вводили перорально мышам в дозировке 5, 10 или 20 мг/кг. Мыши, инфицированные из расчета 100 или 500 pfu/мышь, демонстрировали чрезвычайно высокую смертность. Неожиданно было обнаружено, что мыши, которых лечили соединениями формулы (I), например, соединением 1 и соединением 2, демонстрировали значения коэффициента выживаемости в диапазоне 80-100% по сравнению с коэффициентом выживаемости 16,7%, демонстрируемым мышами, которых лечили осельтамивиром, и коэффициентом выживаемости 14,3%, демонстрируемым мышами, которых лечили соединением сравнения В1. Следует отметить, что осельтамивир

представляет собой имеющееся в продаже лекарственное средство для лечения гриппа, а соединение сравнения В1 является близким по структуре аналогом соединения 2.

Эти результаты указывают на то, что соединения формулы (I) неожиданно продемонстрировали высокую эффективность в лечении гриппа.

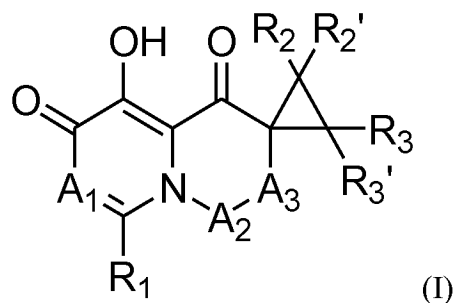
ДРУГИЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

Все признаки, раскрытые в данной заявке, могут быть объединены в любом сочетании. Каждый признак, раскрытый в этой заявке, может быть заменен на альтернативный признак, служащий той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак представляет собой только пример из ряда эквивалентных или схожих признаков.

На основе изложенного выше описания специалист в данной области техники может легко определить характеристики настоящего изобретения и без отклонения от его сущности и объема может выполнить различные изменения и модификации данного изобретения с целью адаптации его к различным применениям и условиям. Таким образом, другие воплощения также включены в объем следующей далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение приведенной ниже формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство,



где:

R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} гетероциклил;

каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкиламин, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} гетероциклил;

A_1 представляет собой CR_4 или N;

A_2 представляет собой CR_5R_6 или NR_7 ;

A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$ или NR_7' ;

R_4 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} гетероциклил; и

каждый из R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 и R_7' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоциклил или C_{3-20} гетероциклил; либо R_5 и R_6 , R_5' и R_6' или R_5 и R_5' вместе с соседним атомом, к которому каждый из них присоединен, образуют C_{3-10} карбоциклил или C_{3-10} гетероциклил, при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкиламина, C_{3-10} карбоциклила, C_{3-10} гетероциклила, C_{3-20} карбоциклила и C_{3-20} гетероциклила возможно замещен 1-5 группировками, выбранными из атома дейтерия, атома галогена, гидроксила, циано, amino, нитро, карбоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, групп C_{1-6} алкил(C_{3-10} карбоциклил), C_{1-6} алкил(C_{3-10} гетероциклил), C_{1-6}

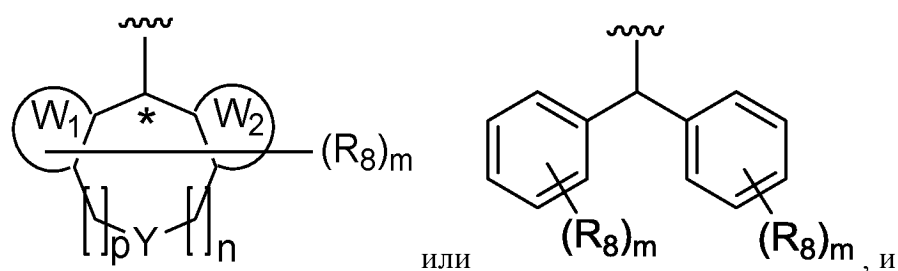
6алкокси(C₃₋₁₀карбоцикллил), C₁₋₆алкокси(C₃₋₁₀гетероцикллил), C₃₋₁₀карбоцикллил или C₃₋₁₀гетероцикллил.

2. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где R₁ представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси, и каждый из R₂, R₂', R₃ и R₃' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, карбоксил, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилоксикарбонил или C₃₋₂₀карбоцикллил.

3. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где R₁ представляет собой атом водорода, дейтерия или C₁₋₆алкил, и каждый из R₂, R₂', R₃ и R₃' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, карбоксил, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилкарбонил или C₁₋₆алкилоксикарбонил.

4. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где каждый из R₄, R₅, R₅', R₆ и R₆' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₂₀карбоцикллил или C₃₋₂₀гетероцикллил, и каждый из R₇ и R₇' независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₂₀карбоцикллил или C₃₋₂₀гетероцикллил, и каждый из C₁₋₆алкила, C₃₋₂₀карбоцикллила и C₃₋₂₀гетероцикллила возможно замещен 1-3 заместителями C₃₋₈карбоцикллил или C₃₋₈гетероцикллил.

5. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 4, где каждый из R₇ и R₇' независимо представляет собой



где:

каждый из W₁ и W₂ независимо представляет собой C₃₋₈карбоцикллил или C₃₋₈гетероцикллил;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂ или CH₂;

R₈ представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси, при этом C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси возможно замещен 1-5 атомами дейтерия, галогена или гидроксильными группами;

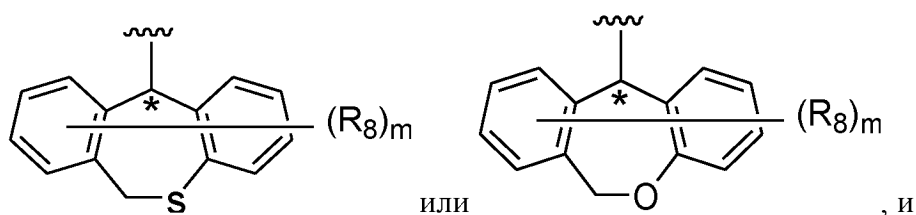
m представляет собой целое число от 1 до 5;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

p представляет собой целое число от 0 до 2; и

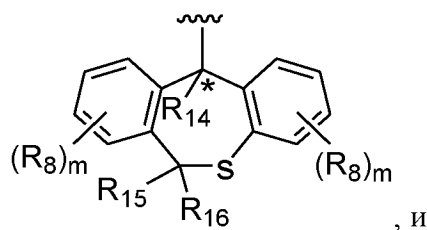
звездочка (*) указывает хиральный центр.

6. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 5, где каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой



где m равно 1, 2 или 3.

7. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 6, где каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой



где каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо представляет собой атом водорода или дейтерия.

8. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где:

R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкил;

каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, карбоксил, амино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил или C_{3-20} карбоцикл; и

каждый из R_4 , R_5 , R_5' , R_6 и R_6' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил; и

каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{3-20} карбоцикл или C_{3-20} гетероцикл.

9. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где:

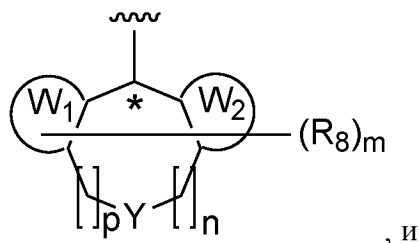
R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия или C_{1-6} алкил;

каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилкарбонил или C_{1-6} алкилоксикарбонил; и

6алкилоксикарбонил;

каждый из R_4 , R_5 , R_5' , R_6 и R_6' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил; и

каждый из R_7 и R_7' независимо представляет собой



где:

каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой C_{3-8} карбоцикл или C_{3-8} гетероцикл;

Y представляет собой O или S ;

R_8 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси, при этом C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси возможно замещен 1-5 атомами дейтерия, галогена или гидроксильными группами;

m представляет собой целое число от 1 до 5;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

p представляет собой целое число от 0 до 2; и

звездочка (*) указывает хиральный центр.

10. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где A_1 представляет собой CR_4 , A_2 представляет собой NR_7 , и A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$.

11. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где:

A_1 представляет собой CH ;

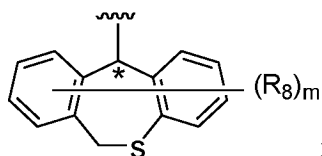
A_2 представляет собой NR_7 ;

A_3 представляет собой $CR_5'R_6'$;

R_1 представляет собой атом водорода, дейтерия или C_{1-6} алкил;

каждый из R_2 , R_2' , R_3 и R_3' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилкарбонил или C_{1-6} алкилоксикарбонил;

каждый из R_5' и R_6' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил;



R_7 представляет собой ; и

R_8 представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, гидроксил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси, при этом C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси возможно замещен 1-5 атомами дейтерия, галогена или гидроксильными группами.

12. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1, где соединение представляет собой одно из следующих соединений:

Соединение 1	Соединение 2	Соединение 3	Соединение 4
Соединение 5	Соединение 6	Соединение 7	Соединение 8
Соединение 9	Соединение 10	Соединение 11	Соединение 12
Соединение 13	Соединение 14	Соединение 15	Соединение 16

Соединение 17	Соединение 18	Соединение 19	Соединение 20
Соединение 21	Соединение 22	Соединение 23	Соединение 24
Соединение 25	Соединение 26	Соединение 27	Соединение 28
Соединение 29	Соединение 30	Соединение 31	Соединение 32
Соединение 33	Соединение 34	Соединение 35	Соединение 36

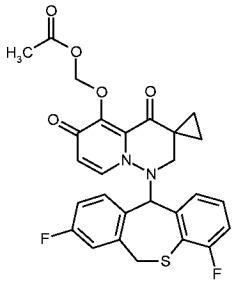
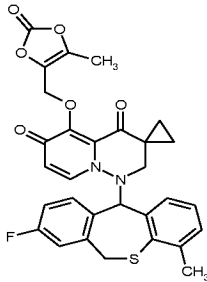
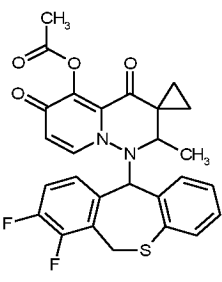
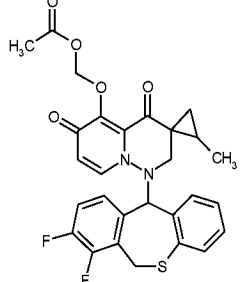
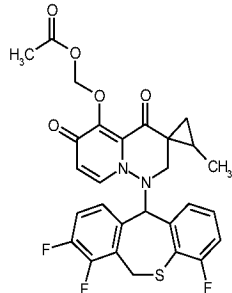
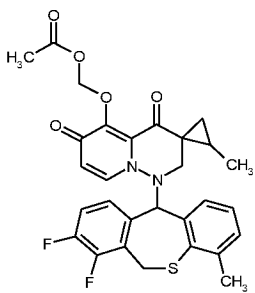
14. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или

пролекарство по п. 13, где G представляет собой

15. Соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 13, где пролекарство представляет собой одно из следующих

соединений:

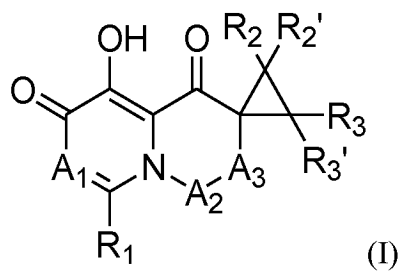
Соединение 40	Соединение 41	Соединение 42	Соединение 43
Соединение 44	Соединение 45	Соединение 46	Соединение 47
Соединение 48	Соединение 49	Соединение 50	Соединение 51
Соединение 52	Соединение 53	Соединение 54	Соединение 55

			
Соединение 56	Соединение 57	Соединение 58	Соединение 59
			
Соединение 60	Соединение 61		

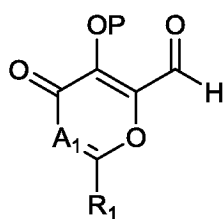
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемых соли, метаболита или пролекарства по п. 1.

18. Способ получения соединения приведенной ниже формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, метаболита или пролекарства,

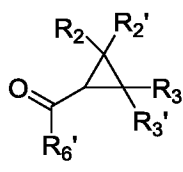


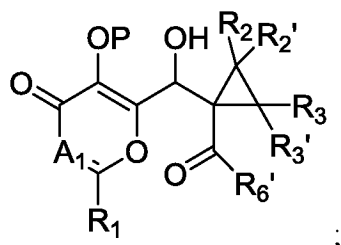
включающий:



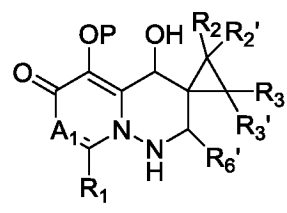
предоставление альдегида ;

приведение во взаимодействие указанного альдегида с карбонил-содержащим

соединением  с получением первого промежуточного соединения



приведение во взаимодействие указанного первого промежуточного соединения с

гидразином с получением второго промежуточного соединения  ; и

превращение указанного второго промежуточного соединения в соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, метаболит или пролекарство, при этом:

R представляет собой защитную группу;

A₁ представляет собой CR₄;

A₂ представляет собой NR₇;

A₃ представляет собой CR₅'R₆';

R₁ представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламин, C₃₋₂₀карбоцикл или C₃₋₂₀гетероцикл;

каждый из R₂, R₂', R₃ и R₃' независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, формил, нитро, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенилокси, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилоксикарбонил, C₁₋₆алкиламин, C₃₋₂₀карбоцикл или C₃₋₂₀гетероцикл;

R₄ представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₃₋₂₀карбоцикл или C₃₋₂₀гетероцикл;

R₅' представляет собой H; и

каждый из R_6' и R_7 независимо представляет собой атом водорода, дейтерия, галогена, циано, гидроксил, карбоксил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-20} карбоцикллил или C_{3-20} гетероцикллил, и

при этом каждый из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкиламина, C_{3-20} карбоциклила и C_{3-20} гетероциклила возможно замещен 1-5 группировками, выбранными из атома дейтерия, галогена, гидроксила, циано, amino, нитро, карбоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, групп C_{1-6} алкил(C_{3-10} карбоцикллил), C_{1-6} алкил(C_{3-10} гетероцикллил), C_{1-6} алкокси(C_{3-10} карбоцикллил), C_{1-6} алкокси(C_{3-10} гетероцикллил), C_{3-10} карбоцикллил или C_{3-10} гетероцикллил.