

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037529**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.08

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

(21) Номер заявки
201500871

(22) Дата подачи заявки
2010.06.17

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ ГРИППА

(31) 61/187,713; 61/287,781

(32) 2009.06.17; 2009.12.18

(33) US

(43) 2016.11.30

(62) 201270032; 2010.06.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

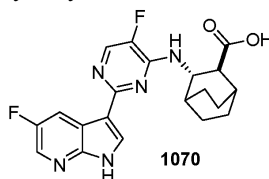
Гао Хуай, Гу Вэньсинь, Джейкобс
Дилан Х., Кеннеди Джозеф М.,
Ледебур Марк В., Ледфорд Брайан,
Мальте Франсуа, Перола Эмануэле,
Ван Тяньшэн, Ваннамэйкер М.
Вудс, Бирн Рэндал, Чжоу Йи, Линь
Чао, Цзян Минь, Джоунс Стивен,
Джерманн Урсула А., Франческо Г.
Салитуро, Энн Дак-Йи Квон (US)

(72) Изобретатель:
**Чарифсон Пол, Кларк Майкл П.,
Бандарадже Упул К., Бетил Рэнди С.,
Корт Джон Дж., Дэн Хунбо, Друту
Иоана, Даффи Джон П., Фармер Люк,**

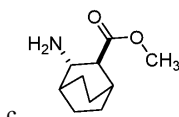
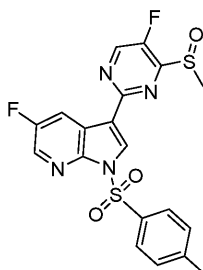
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2008023159
WO-A1-2007122410

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы

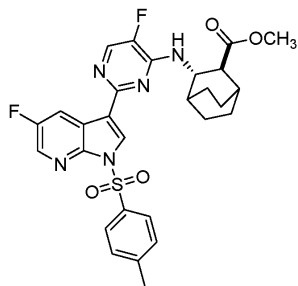


или его фармацевтически приемлемой соли, включающему стадии:
i) взаимодействие соединения, имеющего формулу



с получением соединения формулы

B1**037529****037529****B1**



ii) удаление тозилльной группы с последующей дезэтерификацией сложноэфирной метильной группы с получением соединения формулы 1070. Получаемое соединение используется для лечения гриппа, ингибирования репликации вируса гриппа, снижения количества вирусов гриппа.

Уровень техники

Грипп распространяется по всему миру во время сезонных эпидемий, ежегодно приводя к сотням тысяч смертельных случаев и к миллионам в годы пандемии. Например, три пандемии гриппа произошли в 20 веке, и погибли десятки миллионов людей, и каждая из этих пандемий была вызвана появлением нового штамма вируса в организме человека. Часто эти новые штаммы появляются в результате заражения людей существующим вирусом гриппа от других видов животных.

Грипп прежде всего передается от человека человеку посредством крупных, содержащих вирус капель, образующихся при кашле или чихании зараженного человека; эти крупные капли могут затем оседать на поверхностях слизистой оболочки верхних дыхательных путей восприимчивых людей, которые находятся рядом (например, в пределах приблизительно 6 футов) с зараженными людьми. Передача также может произойти посредством прямого или косвенного контакта с респираторными выделениями, например через касание поверхностей, зараженных вирусом гриппа и последующим касанием глаз, носа или рта. Взрослые могут передавать грипп другим людям в течение от 1 дня перед приобретением симптомов до приблизительно 5 дней после начала симптомов. Маленькие дети и люди с ослабленными иммунными системами могут быть инфицированы в течение 10 или более дней после проявления симптомов. Вирусы гриппа являются РНК-содержащими вирусами семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тототот вирус. Вирус гриппа рода А имеет один вид, вирус гриппа А. Дикие водоплавающие птицы являются естественными носителями широкого ряда гриппа А. Иногда вирусы передаются к другим видам и могут затем вызывать опустошительные вспышки эпидемий в птицеводческом хозяйстве или дают начало пандемиям гриппа у людей. Вирусы типа А являются наиболее опасными человеческими болезнетворными микроорганизмами среди трех типов гриппа и вызывают наиболее тяжелые заболевания. Вирус гриппа А может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы. Подтвержденными у людей серотипами, упорядоченными в зависимости от количества известных смертельных случаев человека при пандемии, являются H1N1 (который вызвал испанский грипп в 1918), H2N2 (который вызвал азиатский грипп в 1957), H3N2 (который вызвал гонконгский грипп в 1968), H5N1 (угроза пандемии в сезон гриппа 2007-08), H7N7 (который имеет необычный зоонозный потенциал), H1N2 (эндемичный у людей и свиней), H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7. Вирус гриппа рода В имеет один вид, вирус гриппа В. Грипп В поражает только людей и менее распространен, чем грипп А. Единственным другим животным, которое, как известно, подвержено поражению инфекцией - гриппом В, являются тюлени. Этот тип гриппа мутирует со скоростью в 2-3 раза медленнее, чем тип А, и, соответственно, менее генетически разнообразен и имеет только один серотип гриппа В. В результате нехватки этого антигенного разнообразия уровень иммунитета к гриппу В обычно приобретается в раннем возрасте. Однако грипп В мутирует в достаточной степени, чтобы длительный иммунитет был невозможен. Эта пониженная скорость антигенного изменения в сочетании с его ограниченным кругом хозяев (ингибируя взаимное видовое антигенное изменение) гарантирует, что пандемии гриппа В не происходят.

Вирус гриппа рода С имеет один вид, вирус гриппа С, который поражает людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и местные эпидемии. Однако вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы, и обычно, как полагают, вызывает легкое заболевание у детей.

Вирусы гриппа А, В и С имеют очень сходную структуру. Вирусная частица составляет 80-120 нм в диаметре и обычно имеет приблизительно сферическую форму, хотя могут встречаться нитевидные формы. Необычно для вируса, его геном не является одним куском нуклеиновой кислоты; вместо этого он содержит семь или восемь частей сегментированной отрицательной смысловой РНК. Геном гриппа А кодирует 11 белков: гемагглютинин (HA, ГА), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP, НЭП), PA, PB1, PB1-F2 и PB2.

HA и NA являются большими гликопротеинами за пределами вирусных частиц. HA представляет собой лектин, который опосредует связывание вируса для нацеливания клеток и входа вирусного генома в целевую клетку, в то время как NA вовлечен в высвобождение вирусного потомства из инфицированных клеток, расщеплением сахаров, которые связывают зрелые вирусные частицы. Таким образом, эти белки были целями для противовирусных препаратов. Кроме того, они являются антигенами, к которым могут синтезироваться антитела. Вирусы гриппа А классифицируются на подтипы с учетом образования антител к HA и NA, формируя основу различий H и N (см. выше) в, например, H5N1.

Грипп приводит к прямым материально-денежным затратам вследствие потери производительности и соответствующего медицинского лечения, а также к косвенным затратам на профилактические мероприятия. В Соединенных Штатах ежегодные совокупные затраты на грипп составляют более \$10 миллиардов, в то же время, как полагают, будущая пандемия может привести к прямым и косвенным затратам, составляющим сотни миллиардов долларов. Профилактические затраты также высоки. Правительства во всем мире потратили миллиарды долларов США для планирования и подготовки к потенциальной пандемии птичьего гриппа H5N1, осуществляя расходы, связанные с приобретением лекарственных препаратов и вакцин, а также проведением учений в условиях чрезвычайных ситуаций и разработкой стратегий улучшения пограничного контроля.

Текущие средства лечения гриппа включают вакцинацию и химиотерапию или химиопрофилактику

с противовирусными препаратами. Прививка против гриппа с вакциной против гриппа часто рекомендуется группам высокой степени риска, таким как дети и пожилые люди, или в люди, страдающие астмой, диабетом или заболеванием сердца. Однако существует вероятность быть привитым и все же заболеть гриппом. Каждый сезон создают новую вакцину против гриппа для некоторых определенных штаммов возбудителей гриппа, однако невозможно учесть все штаммы, активно инфицирующие людей во всем мире в течение этого сезона. Изготовителям требуется около шести месяцев для получения и производства миллионов доз, требуемых для борьбы с сезонными эпидемиями; иногда в течение этого времени, новый или неучтенный штамм распространяется и инфицирует людей, хотя они были привиты (как, например, с гриппом Fujian H3N2 в сезоне гриппа в 2003-2004). Также возможно быть инфицированным непосредственно перед прививкой и заболеть тем же самым штаммом, для защиты от которого предназначалась вакцина, поскольку для того, чтобы вакцина стала эффективной, требуется приблизительно две недели.

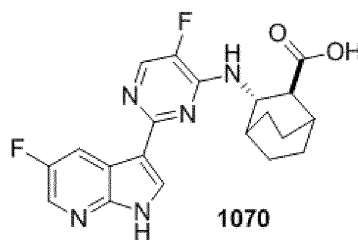
Далее, эффективность этих вакцин против гриппа является изменчивой. Полагают, что вследствие высокого уровня мутации вируса конкретная вакцина против гриппа обеспечивает защиту обычно в течение не более чем несколько лет. Вакцина, полученная в течение одного года, может быть неэффективной в следующем году, так как с течением времени вирус гриппа изменяется очень быстро и другие штаммы становятся доминирующими.

Кроме того, из-за отсутствия РНК корректирующих ферментов, РНК зависима РНК полимераз гриппа вРНК делает ошибку и вставляет один нуклеотид через примерно каждые 10 тысяч нуклеотидов, что приблизительно равно длине вРНК гриппа. Следовательно, почти каждый недавно полученный вирус гриппа представляет собой мутант-антигенный дрейф. Деление генома на восемь отдельных сегментов вРНК допускает смешивание или реклассификацию вРНК, если более чем одна вирусная линия инфицирует отдельную клетку. Полученное быстрое изменение генетики вируса дает антигенные сдвиги и позволяет вирусу инфицировать новый вид организма "хозяина" и быстро преодолевать защитный иммунитет.

Для лечения гриппа могут также быть использованы противовирусные препараты, ингибиторы нейраминидазы, которые являются особенно эффективными, однако вирусы могут вырабатывать резистентность к стандартным противовирусным лекарственным средствам. Таким образом, все еще существует необходимость в лекарственных средствах для лечения инфекций гриппа, например необходимость в лекарственных средствах с широким терапевтическим окном и/или с пониженной восприимчивостью к вирусному титру.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение в основном относится к получению соединения для лечения гриппа, ингибирования репликации вируса гриппа, снижения количества вирусов гриппа и к соединению. Настоящее изобретение относится к новому соединению, а именно к (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновой кислоте



или его фармацевтически приемлемой соли и способу его получения.

Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце. Способ включает введение в указанный биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой 1070, а именно (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновой кислоты.

Настоящее изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1070 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель. Также предложено применение соединения, описанного здесь, при производстве лекарственного средства для снижения количества вирусов гриппа в биологическом образце.

В описании представлены фигуры и таблицы, в которых приводятся сведения, демонстрирующие свойства и факт получения соединения 1070 настоящего изобретения и его аналогов.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в профилактическом исследовании, в котором начальная доза соединения 514 (100 мг/кг) или только разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) вводились за 2 ч до инфицирования перорально принудительно (10 мл/кг) и введение продолжалось дважды в день в течение 5 дней;

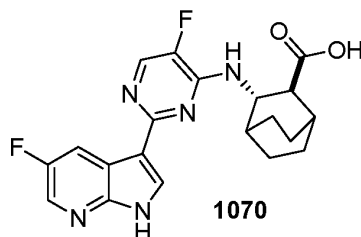
фиг. 2 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в исследовании терапевтического лечения, в котором соединение 588 (200 мг/кг) или только разбавитель вводились перорально принудительно через 24 ч после инфицирования и введение продолжалось дважды в день в течение 10 дней;

фиг. 3-8 представляют собой таблицы, характеризующие соединение 1070 и некоторые конкретные соединения его аналоги.

Подробное описание изобретения

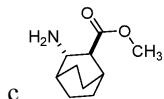
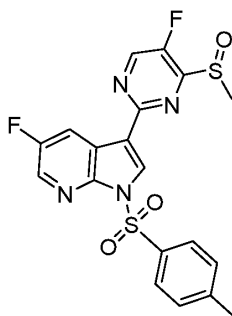
Настоящее изобретение, главным образом, относится к способу получения (варианты) соединения 1070.

Один из способов получения соединения 1070

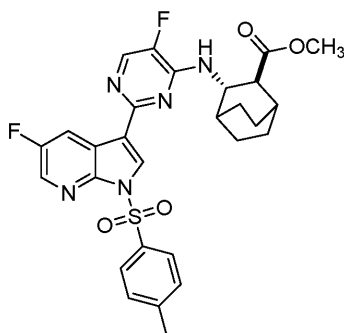


или его фармацевтически приемлемой соли, включает стадии:

i) взаимодействие соединения, имеющего формулу



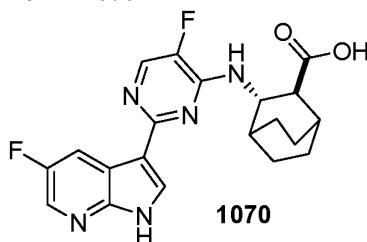
c с получением соединения формулы



и

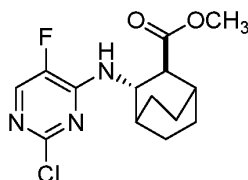
ii) удаление тозилльной группы с последующей деэтерификацией сложноэфирной метильной группы с получением соединения формулы 1070.

Другой способ получения соединения 1070

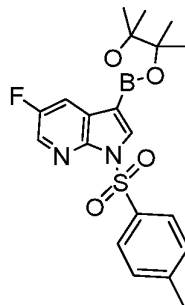


или его фармацевтически приемлемой соли включает стадии:

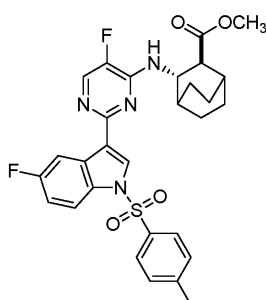
i) взаимодействие соединения формулы



с соединением формулы



с получением соединения формулы:



ii) удаление тозилльной группы с последующей деэтерификацией сложноэфирной метильной группы с получением соединения формулы 1070.

Соединение 1070 или его фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, используются для снижения количества вирусов гриппа (уменьшение титра вируса) в биологическом образце.

Соединение настоящего изобретения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть использованы для снижения вирусного титра в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре).

Используемые в настоящем документе термины "состояние, обусловленное вирусом гриппа", "инфекция - грипп" или "грипп" используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией вируса гриппа.

Грипп представляет собой инфекционное заболевание, которое поражает птиц и млекопитающих, вызванное вирусами гриппа. Вирусы гриппа представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тоготавирус. Род вируса гриппа А имеет одну разновидность - вирус гриппа А, который может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7. Род вируса гриппа В имеет одну разновидность - вирус гриппа В. Грипп В почти исключительно инфицирует людей и менее распространен, чем грипп А. Род вируса гриппа С имеет одну разновидность - вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и локальные эпидемии. Тем не менее, вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы и обычно, как представляется, вызывает легкое заболевание у детей. В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А или В. В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения вирусом гриппа А является H1N1, H2N2, H3N2 или H5N1.

У человека обычными симптомами гриппа являются озноб, жар, фарингит, мышечные боли, сильная головная боль, кашель, вялость и общий дискомфорт. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может привести к смерти, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Хотя его часто путают с простудой, грипп представляет собой более серьезное заболевание и вызывается различными типами вируса. Грипп может вызвать тошноту и рвоту, особенно у детей, но эти симптомы более типичны для несвязанного с гриппом гастроэнтерита, который иногда называют "желудочным гриппом" или "24-часовым гриппом".

Симптомы гриппа могут начаться внезапно в течение одного-двух дней после инфицирования. Обычно первыми симптомами являются озноб или ощущение холода, однако при инфицировании также

обычно в начале возникает повышение температуры тела в пределах 38-39°C (приблизительно 100-103°F). Многие люди настолько больны, что они прикованы к постели в течение нескольких дней, испытывая мучения и боли во всем организме, наиболее сильные в спине и ногах. Симптомы гриппа могут включать боли в организме, в частности в суставах и горле, сильное ощущение холода и повышение температуры, утомление, головную боль, раздраженные слезоточивые глаза, покраснение глаз, кожного покрова (особенно лица), полости рта, горла и носа, боль в животе (у детей с гриппом В). Симптомы гриппа являются неспецифическими, перекрываясь многими патогенами ("грипп-подобными заболеваниями"). Обычно для подтверждения диагноза необходимы данные лабораторных исследований. Термины "заболевание", "расстройство" и "состояние" могут в настоящем документе быть использованы взаимозаменяемо и относятся к медицинскому или патологическому состоянию, опосредованному вирусом гриппа.

Используемые в настоящем документе термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птицам, таким как курица, перепел или индейка, или млекопитающим), в частности "млекопитающему", включая неprimатов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов, морских свинок, крыс, кошек, собак, мышей) и приматов (например, обезьян, шимпанзе и человека) и, более конкретно, человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой животное, не принадлежащее к человеческому роду, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном варианте осуществления субъект представляет собой "человека".

Используемый в настоящем документе термин "биологический образец" включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Используемое в настоящем документе выражение "множественность заражения" или "МОИ" обозначает соотношение инфекционных агентов (например, фаг или вирус) к инфекционным мишеням (например, клетка). Например, в случае группы клеток, зараженных частицами вирусной инфекции, множественность заражения или МОИ представляет собой соотношение, определенное числом частиц вирусной инфекции, находящихся в клетке, деленное на число клеток-мишеней, присутствующих в этой клетке.

Используемый в настоящем документе термин "ингибирование репликации вирусов гриппа" включает как снижение количества вирусных репликаций (например, снижение по меньшей мере на 10%), так и полное подавление вирусных репликаций (т.е. 100% снижение количества вирусных репликаций). В некоторых вариантах осуществления репликация вирусов гриппа ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

Репликация вируса гриппа может быть определена любым подходящим методом, хорошо известным в данной области. Например, может быть определен титр вируса гриппа в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у человека (например, титр вируса в легких у пациента). Более конкретно, для исследований с использованием клеток в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус добавляют к культуре в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества и после соответствующего периода времени определяют вирус-зависимую критическую точку. Для типичных исследований могут быть использованы клетки Madin-Darby canine kidney (MDCK) и штамм гриппа, адаптированный к стандартной тканевой культуре, A/Puerto Rico/8/34. Первый тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на гибели инфицированных клеток-мишеней, процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает экстракцию ресурсов клетки и возможный лизис клетки. В первом типе исследования клеток инфицируют небольшую фракцию клеток в лунках титрационного микропланшета (обычно 1/10-1/1000), вирусу позволяют пройти несколько циклов репликации в течение 48-72 ч, затем определяют количество погибших клеток, оценивая снижение в клеточном содержании АТФ по сравнению с незараженными контрольными. Второй тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на умножении вирус-специфичных РНК молекул в инфицированных клетках, используя уровни РНК, которые непосредственно измеряют, применяя метод разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA). Во втором типе клеточных исследований небольшое количество клеток сначала инфицируют в лунках титрационного микропланшета, вирус оставляют реплицироваться в инфицированных клетках и распространяться в дополнительные ряды клеток, затем клетки лизируются, и определяют содержащиеся РНК вирусов. Это исследование останавливают преждевременно, обычно через 18-36 ч, в то время как все клетки-мишени все еще жизнеспособны. Вирусную РНК количественно анализируют путем гибридации со специфическими олигонуклеотидными зондами, покрывающими поверхность лунок планшета для исследований, с последующим усилением сигнала путем гибридации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

Используемый в настоящем документе "титр вируса (или титр)" представляет собой показатель вирусной концентрации. При установлении титра можно использовать последовательное разведение с по-

лучением из аналитической процедуры приблизительных количественных данных, которые по существу оцениваются только как положительные или отрицательные. Титр соответствует наибольшему коэффициенту разведения, который все еще приводит к показаниям с положительным знаком; например положительные показания в первых 8 последовательных двойных растворениях переводят на титр 1:256. Конкретным примером является вирусный титр. Для установления титра необходимо выполнить несколько разведений, например 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} . Самая низкая концентрация вируса, при которой все еще инфицируются клетки, является титром вируса.

Используемые в настоящем документе термины "лечение" и "лечить" относятся как к терапевтическому, так и к профилактическому лечению. Например, терапевтическое лечение включает уменьшение или ослабление развития, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусами гриппа, или улучшение одного или нескольких симптомов (в частности, одного или нескольких видимых симптомов) состояний, опосредованных вирусами гриппа, полученных в результате введения одного или нескольких терапевтических средств (например, одного или нескольких терапевтических средств, таких как соединение или композиция по изобретению). В конкретных вариантах осуществления терапевтическое лечение включает улучшение по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, обусловленного вирусом гриппа. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает подавление развития состояния, опосредованного вирусом гриппа, или физически, например путем стабилизации видимого симптома, или физиологически, например стабилизацией физического параметра, или обоими. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает сокращение или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусом гриппа. Противовирусные препараты могут применяться группой людей, подвергаемых лечению, которые уже болеют гриппом, для уменьшения тяжести симптомов и сокращения количества дней, в течение которых они больны.

Термин "химиотерапия" относится к применению лекарственных препаратов, например низкомолекулярных препаратов (не "вакцин") для лечения расстройства или заболевания.

Используемые в настоящем документе термины "профилактика" или "профилактическое применение" и "профилактическое лечение" относятся к любой медицинской или санитарной процедуре, цель которой состоит в том, чтобы предотвратить, а не лечить или подвергать терапии заболевание. Используемые в настоящем документе термины "предотвращать", "предотвращение" и "предотвращающий" относятся к снижению риска приобретения или развития данного состояния, или снижению или устранению рецидива, или указанного состояния у субъекта, который не является больным, но который был около или может находиться около больного человека. Термин "химиопрофилактика" относится к применению лекарственных препаратов, например низкомолекулярных препаратов (не "вакцин") для профилактики расстройства или заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "профилактическое применение" относится к применению в ситуациях, в которых была обнаружена вспышка эпидемии, для предотвращения контактной инфекции или распространения инфекции в местах, где большое количество людей, которые имеют высокий риск приобретения серьезных осложнений гриппа, находятся в близком контакте друг с другом (например, в больничной палате, детском саду, тюрьме, доме престарелых и т.д.). Она также включает применение среди группы людей, которые нуждаются в защите от гриппа, но которые либо не получают защиту после прививки (например, из-за слабой иммунной системы), или в случае, когда вакцина недоступна им, или когда они не могут получить вакцину из-за побочных эффектов. Указанный термин включает также применение в течение двух недель после прививки, поскольку в течение этого времени вакцина все еще неэффективна. Профилактическое применение может также включать воздействие на человека, который не болен гриппом или не имеет высокого риска приобретения осложнений, для снижения вероятности инфицирования гриппом и передачи его человеку, имеющему высокий риск заболевания и находящегося в тесном контакте с ним (например, работники системы здравоохранения, персонал домов престарелых и т.д.).

В соответствии с определением американского CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний) "вспышка" гриппа определяется как внезапное усиление острого лихорадочного заболевания дыхательных путей (AFRI), происходящее в течение 48-72 ч в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д.) сверх нормальной фоновой величины или когда любой человек в группе людей имеет положительный результат на грипп. Один случай подтвержденного гриппа любым методом тестирования рассматривается как вспышка эпидемии.

"Кластер" определяется как группа из трех или более случаев AFRI, происходящего в течение 48-72 ч в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д.).

Используемые в настоящем документе термин "индексный случай", "первичный случай" или "нулевой пациент" обозначают первого пациента в популяционной группе эпидемиологического исследования. В большинстве случаев при употреблении в отношении таких пациентов в эпидемиологических исследованиях термин не печатается с заглавной буквы. Когда термин используют для обращения к кон-

кретному человеку, то вместо имени этого человека в отчете об определенном исследовании термин употребляют с заглавной буквы, например Нулевой пациент. Часто ученые ищут индексный случай, чтобы определить, каким образом болезнь распространялась и какая емкость содержит болезнь между вспышками эпидемии. Следует учесть, что индексный случай является первым пациентом, который указывает на присутствие вспышки эпидемии. Более ранние случаи могут быть найдены и помечены первично, вторично, третично и т.д. Соединение 1070 по изобретению может являться профилактической или "упреждающей" мерой для пациента, в частности для человека, имеющего склонность к осложнениям в результате инфицирования вирусом гриппа. Используемый в настоящем документе термин "упреждающий", как, например, в упреждающем применении, "упреждающе" и т.д., относится к профилактическому применению в ситуациях, в которых был подтвержден "индексный случай" или "вспышка эпидемии", для предотвращения распространения инфекции у остальной части сообщества или группы населения.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству, достаточному для вызывания желаемого биологического ответа. В настоящем изобретении желаемый биологический ответ должен подавлять репликацию вируса гриппа, снижать количество вирусов гриппа или уменьшать или ослаблять тяжесть, продолжительность, развитие или начало инфекции вирусами гриппа, предотвращать распространение инфекции вирусами гриппа, предотвращать рецидив, развитие, начало или развитие симптома, связанного с инфекцией вирусами гриппа, или усиливать или улучшать профилактический или терапевтический эффект(ы) других терапевтических средств, применяемых против инфекций гриппа А. Точное количество соединения, вводимого субъекту, будет зависеть от способа введения, вида и тяжести инфекции и признаков субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, вес тела и переносимость лекарственных препаратов. Специалист в данной области будет способен определить соответствующие дозы в зависимости от этих и других факторов. При совместном введении с другими противовирусными средствами, например при совместном введении с противогриппозным лекарственным средством, "эффективное количество" дополнительного средства будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных средств и могут быть определены специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, типом заболевания(ий), подвергаемого лечению, и количеством применяемого соединения, описанного в настоящем документе. В случаях когда количество точно не определено, эффективное количество должно быть расчетным. Например, соединение может быть введено субъекту в пределах дозы, составляющей от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг веса тела/сутки для терапевтического или профилактического лечения. Как правило, режимы дозирования могут быть выбраны в зависимости от ряда факторов, включая заболевание, подвергаемое лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; функционирование почек и печени субъекта; и конкретное применяемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или совместно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Специалист в данной области легко определит и назначит эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, для лечения, предупреждения, ингибирования (полностью или частично) или подавления развития заболевания.

Дозы соединения, описанного в настоящем документе, могут находиться в пределах от около 0,01 до около 100 мг/кг веса тела/сутки, от около 0,01 до около 50 мг/кг веса тела/сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг веса тела/сутки или от около 1 до около 25 мг/кг веса тела/сутки. Понятно, что суммарное дневное количество соединения может быть введено однократной дозой или может быть введено многократными дозами, например дважды в день (например, каждые 12 ч), три раза в день (например, каждые 8 ч) или четыре раза в день (например, каждые 6 ч).

Для терапевтического лечения описанное в настоящем документе соединение может быть введено пациенту в течение, например, 48 ч (или в течение 40 ч, или менее чем 2 дня, или менее чем 1,5 дня, или в течение 24 ч) при появлении симптомов (например, заложенность носа, боль в горле, кашель, боли, утомление, головные боли и лихорадка/потоотделение).

Терапевтическое лечение может длиться в течение любого соответствующего периода времени, например в течение 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней и так далее. Для профилактического лечения во время вспышки эпидемии в сообществе описанные в настоящем документе соединения могут быть введены пациенту в течение, например, 2 дней при появлении симптомов в индексном случае, и введение может продолжаться в течение любого соответствующего периода времени, например в течение 7 дней, 10 дней, 14 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 42 дней и так далее.

В изобретении могут быть использованы различные типы способов введения, и далее они подробно описаны в части изобретения под названием "Способы введения".

Комбинированная терапия

Эффективное количество может быть получено в способе или фармацевтической композиции по изобретению, использующей соединение 1070 или его фармацевтически приемлемую соль отдельно или в сочетании с дополнительным количеством подходящего терапевтического средства, например проти-

вовирусного средства или вакцины. При применении "комбинированной терапии" эффективное количество может быть получено, используя основное количество соединения 1070 или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное количество вспомогательного терапевтического средства (например, противовирусного средства или вакцины). В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение 1070 и вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в эффективном количестве (т.е. каждое в количестве, которое было бы терапевтически эффективным при отдельном самостоятельном введении). В другом варианте осуществления изобретения соединение, вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в количестве, которое самостоятельно не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтическая доза). Соединение 1070 может быть введено в эффективном количестве, тогда как вспомогательное терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. Также соединение 1070 может быть введено в субтерапевтической дозе, тогда как вспомогательное терапевтическое средство, например подходящее средство для лечения злокачественной опухоли, вводят в эффективном количестве.

Используемые в настоящем документе термины "в сочетании" или "совместное введение" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к применению более чем одного лекарственного средства (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Используемые термины не ограничивают порядок, в котором лекарственные средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят субъекту. Совместное введение включает введение основного и дополнительного количеств соединений для совместного введения по существу одновременно, например, в фармацевтической композиции для однократного введения, например капсуле или таблетке, имеющей постоянное соотношение основного и дополнительного количеств, или отдельных капсулах для многократного введения или таблетках для каждого из соединений. Кроме того, такое совместное введение также включает введение каждого соединения последовательно в любом порядке.

Соединение настоящего изобретения может использоваться в способах комбинированной терапии для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологических образцах или для лечения или предупреждения инфекции вирусов гриппа у пациентов, используя соединение или фармацевтические композиции по изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению также включают композиции, содержащие ингибитор репликации вируса гриппа по настоящему изобретению в сочетании с противовирусным соединением, демонстрирующим активность против вируса гриппа.

Способы применения соединений и композиций по изобретению также включают сочетание химиотерапии с соединением или композицией или сочетание соединения или композиции по настоящему изобретению с другим противовирусным средством и профилактической прививкой вакцины против гриппа.

В случае, когда совместное введение включает раздельное введение основного количества соединения 1070 и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства, соединение вводят достаточно близко по времени для получения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, которое может дать желаемый терапевтический эффект, может находиться в пределах от нескольких минут до нескольких часов и может быть определено, принимая во внимание свойства каждого из соединений, такие как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение 1070 и дополнительное терапевтическое средство может быть введено в любом порядке в течение около 24 ч друг за другом, в течение около 16 ч друг за другом, в течение около 8 ч друг за другом, в течение около 4 ч друг за другом, в течение около 1 ч друг за другом или в течение около 30 мин друг за другом.

Кроме того, в частности, основное лекарственное средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение по изобретению) может быть введено за, например, 5 мин, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до, сопутствующе с или после, например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель, введения дополнительного лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства, такого как противоопухолевое средство) субъекту.

Понятно, что способ совместного введения основного количества соединения 1070 и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства может обеспечить усиленный или синергетический терапевтический эффект, где эффект совместного введения является более значительным, чем аддитивный эффект, который получают от раздельного введения основного количества соединения и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства.

Используемый в настоящем документе термин "синергетический" относится к сочетанию соединения по изобретению и другого терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства), которое является более эффективным, чем аддитивные эффекты терапевтических средств. Синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может позволить применение более низких доз одного или нескольких терапевтических средств и/или снизить частоту введения субъекту указанных терапевтических

средств. Возможность применения более низких доз терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства) и/или снижение частоты введения указанного терапевтического средства может снизить токсичность, связанную с введением указанного терапевтического средства субъекту без снижения эффективности указанного терапевтического средства при профилактике, контроле или лечении расстройства. Кроме того, синергетический эффект может привести к улучшенной эффективности средств при предупреждении, контроле или лечении расстройства. И наконец, синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может устранить или ослабить вредные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением того или иного терапевтического средства отдельно.

В случае, когда комбинированное терапевтическое средство использует соединение по настоящему изобретению в сочетании с вакциной против гриппа, оба терапевтических средства могут быть введены таким образом, чтобы период времени между каждым введением мог быть более длительным (например, дни, недели или месяцы). Наличие синергетического эффекта может быть определено, используя подходящие методы оценки взаимодействия лекарственных средств. Подходящие методы включают, например, уравнение Sigmoid-Emax (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) и уравнение усредненной эффективности (Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Каждое уравнение, указанное выше, может быть применено с экспериментальными данными для построения соответствующего графика, для помощи в оценке эффектов сочетания терапевтических средств. Соответствующие графики, связанные с указанными выше уравнениями, представляют собой кривую зависимости эффекта от концентрации, изоболограмму и кривую индекса сочетания, соответственно.

Конкретные примеры веществ, которые могут быть введены совместно с соединением, описанным в настоящем документе, включают ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир (Tamiflu®) и Zanamivir (Rlenza®), блокаторы ионных каналов вируса (M2 белок), такие как амантадин (Symmetrel®) и римантадин (Flumadine®), и противовирусные препараты, описанные в WO 2003/015798, включая T-705, находящийся в процессе разработки японской компанией Toyama Chemical. (См. также Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (флавипиравир) родственные соединения: новые широкого спектра ингибиторы РНК вирусных инфекций"). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения могут быть введены совместно с обычной вакциной против гриппа.

Соединение настоящего изобретения может быть использовано в качестве ингибиторов репликации вируса гриппа в биологических образцах. Указанные соединения также могут быть использованы для снижения количества вирусов гриппа (вирусный титр) в биологическом образце или у пациента. Они также могут быть использованы при терапевтическом и профилактическом лечении инфекций, вызванных вирусом гриппа в биологическом образце или у пациента.

Определения и общая методика

Для целей настоящего изобретения, химические элементы указаны в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылок.

Если не указано иное, структура, указанная в настоящем описании, подразумевает также охват всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных, цис-транс, конформационных и ротационных) форм структуры. Например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, (Z)- и (E)-изомеры по двойной связи и (Z)- и (E)-конформационные изомеры включены в данное изобретение, если только какой-то из изомеров не изображен конкретно. Таким образом, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные, цис/транс, конформационные и ротационные смеси настоящего соединения входят в объем изобретения.

Соединение 1070 может находиться в таутомерной форме. Изотопно обогащенное соединение 1070 может использоваться, например, в качестве аналитических инструментов или образцов в биологических образцах. Соединение, особенно дейтерированные аналоги, также могут быть использованы в терапии.

Соединение, описанное в настоящем описании, может существовать в свободном виде или, когда приемлемо, в виде солей. Указанные соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, являются особенно интересными, поскольку используются при введении соединений, описанных ниже в медицинских целях. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, используются в способах получения, при выделении и очистке и, в некоторых случаях, для выделения стереомерных форм соединений по изобретению или промежуточных соединений.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединения, которое по медицинской оценке подходит для применения путем контактирования с тканями людей и низших животных без побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергические реакции и тому подобное, и являются соразмерными в соотношении разумный успех/риск.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al. подробно описали фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения 1070, включают производные подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений.

Когда соединение, описанное в настоящем описании, содержит основную группу или достаточно основной биоизостер, соли добавления кислот могут быть получены путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его свободной основной формы с подходящей органической или неорганической кислотой и 2) выделения образовавшейся таким образом соли. На практике, соли добавления кислот могут быть более удобной формой для применения, а использование солевой формы по существу равняется применению формы свободного основания.

Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли, образованные аминокислотой с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или используя другие способы, применяемые в данной области, такие как обмен ионами. Другие фармацевтически приемлемые соли включают такие соли, как адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гликолят, глюконат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат и тому подобное.

Соединение, описанное здесь, содержит карбоксигруппу или достаточно кислотную биостеру, может образовывать соли добавления оснований путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2) выделения полученной таким образом соли. На практике использование соли добавления оснований может быть более удобным, а применение солевой формы по существу равняется применению формы свободной кислоты. Соли, производные приемлемых оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия, лития и калия), щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Настоящее изобретение также предусматривает кватернизацию описанных здесь соединений, содержащих основные азотные группы. С помощью такой кватернизации могут быть получены водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Соли добавления оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и амина. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Соли натрия и калия обычно предпочтительны. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, когда подходит, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов аминов, образованные с участием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли добавления неорганических оснований получали исходя из оснований на основе металла, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и тому подобное. Подходящие соли добавления амина получали исходя из аминов, которые часто используются в медицинской химии ввиду их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензил-этилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, тетраметилгидроксид аммония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и тому подобное.

Другие кислоты и основания, хотя и не являющиеся фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в настоящем описании, и их фармацевтически приемлемых солей добавления кислот или оснований.

Следует учесть, что данное изобретение включает смеси/сочетания различных фармацевтически приемлемых солей, а также смеси/сочетания соединения в свободной форме и форме фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтические композиции

Соединение, описанное здесь, может входить в состав фармацевтических композиций, которые дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к

фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, описанное выше, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические растворители, инертные наполнители или носители, подходящим образом подобранные с учетом предполагаемой формы введения и в соответствии с общеизвестной фармацевтической практикой.

"Эффективное количество" включает "терапевтически эффективное количество" и "профилактически эффективное количество". Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при лечении и/или ослабляющему вирусную инфекцию гриппа у пациента, зараженного гриппом. Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при профилактике и/или существенно снижающему вероятность или величину вспышки вирусной инфекции гриппа. Конкретные примеры эффективных количеств описаны выше в разделе, озаглавленном "Применение описанных соединений".

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать инертные ингредиенты, которые не слишком ингибируют биологическую активность соединений. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, например нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными или избегать другие нежелательные реакции или побочные эффекты при введении субъекту. Могут быть использованы стандартные методы фармацевтических препаратов.

Фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или индифферентное вещество, как используется в настоящем описании, включают любой и все растворители, разбавители или другое жидкое индифферентное вещество, диспергаторы или суспенгаторы, поверхностно-активные агенты, придающие изотоничность средства, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и тому подобное, как требуется для желаемой конкретной дозированной формы. В работе Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методы для их получения. За исключением случаев, когда среда обычного носителя несовместима с описанными в настоящем документе соединениями, например, когда среда оказывает любое нежелательное биологическое воздействие или иным образом неблагоприятно взаимодействует с любым другим(ими) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, ее применение предусмотрено в объеме настоящего изобретения. Используемая в настоящем документе фраза "побочные эффекты" включает нежелательные и отрицательные эффекты применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются неблагоприятными. Отрицательный эффект применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства) может быть вредным или дискомфортным или опасным. Побочные эффекты включают, но ими не ограничиваются, жар, озноб, сонливость, желудочно-кишечные расстройства (включая желудочно-кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечные расстройства (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), печеночные расстройства (включая повышение уровней печеночного фермента в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, привкус металла, пролонгирование беременности, слабость, сонливость, боль (включая мышечную боль, боль в костях и головную боль), потерю волос, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечно-сосудистые нарушения и сексуальную дисфункцию. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают, но этим не ограничиваются, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови (такие как сывороточный альбумин человека), буферизующие вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия), частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как протамин сульфат, динатрий гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный силикагель, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; инертные наполнители, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; подсолнечное масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферизующие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как натрийлаурилсульфат и магнийстеарат, а также в композиции могут

присутствовать окрашивающие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, в соответствии с нормами составления препаратов.

Способы введения

Соединение и фармацевтически приемлемые композиции, описанные выше, могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде пудры, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спреев или тому подобное, в зависимости от серьезности подвергаемой лечению инфекции.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но этим не ограничиваются, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, широко используемые в данной области, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло хлопковых семян, арахиса, кукурузное, зерен пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подслащивающие агенты, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть изготовлены в соответствии с известными методами, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие вещества. Стерильные препараты для инъекций могут также представлять собой раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксически парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме приемлемых разбавителей и растворителей, могут быть использованы вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекций используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующих агентов в форму стерильной твердой композиции, которая перед использованием может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде.

Для пролонгирования действия соединения, описанного здесь, часто бывает желательным замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости их растворения, что, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и от кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Инъекционные депо-формы готовят получением микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения может быть контролируемой. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Депо инъекционные препараты также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композициями для ректального или вагинального введения являются в частности, суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений, описанных здесь, с подходящими не оказывающими вредного воздействия эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиториальный воск, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или а) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и силиконовая кислота, б) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, в) увлажнители, такие как глицерин, г) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедляющие растворение агенты, такие как парафин, ф) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения, г) увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) аб-

сорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина, и i) придающие скользкость агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может включать буферирующие агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также в качестве полиэтиленгликолей высокой молекулярной массы и тому подобное. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. Они необязательно могут содержать придающие матовость агенты и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраивающихся композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли высокой молекулярной массы и тому подобное.

Активное соединение также может быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут также включать, как в обычной практике, дополнительное количество вещества, отличного от инертных разбавителей, например таблетующие смазочные агенты и другие таблетующие вспомогательные вещества, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также включать буферирующие агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие матовость, и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраивающихся композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного здесь, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалятор или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и какими-либо необходимыми консервантами или буферами, как это требуется. Предполагается также, что офтальмологический препарат, ушные капли и глазные капли входят в объем по данному изобретению. Кроме того, по настоящему изобретению предполагается применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом по обеспечению контролируемого высвобождения соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть изготовлены путем растворения или суспендирования соединения в подходящей среде. Для повышения проникновения соединений через кожу также может быть использован агент, усиливающий абсорбцию. Скорость может контролироваться либо с помощью контролирующей скорости мембраны или с помощью диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Композиции, описанные здесь, могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Термин "парентеральный", как используется в настоящем описании, включает, но этим не ограничивается, методы подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутрисуставного, интрасиновиального, надчревного, интратекального, внутривисцерального, интракраниального введения или вливания. В частности, композиции вводят перорально, интрапелитонеально или внутривенно.

Стерильные инъекционные формы описанных композиций могут быть водными или масляными суспензиями. Указанные суспензии могут быть получены в соответствии с методами, известными в данной области, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорид натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные используются при получении инъекций, такие как природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксиэтилированные варианты. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко применяются при получении фармацевтически приемлемых дозированных форм, вклю-

чая эмульсии и суспензии. Другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, Span и другие эмульгирующие агенты, или усиливающие биодоступность агенты, которые широко применяются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут быть использованы с целью получения препарата. Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть введены перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной формы, включая, но этим не ограничиваясь, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения широко применяемые носители включают, но этим не ограничиваются, лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют придающие скользкость агенты, такие как магний стеарат. Для перорального введения в форме капсул используемые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если желательно, также могут быть добавлены некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

Альтернативно, фармацевтическая композиция, описанная здесь, может быть введена в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим не вызывающим раздражение эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такие материалы включают, но этим не ограничиваются, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли. Фармацевтические композиции, описанные здесь, также могут быть введены местно, особенно когда цель лечения включает поверхности или органы, легко доступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижний отдел прямой кишки. Подходящие препараты для местного применения легко могут быть изготовлены для каждой из этих поверхностей или каждого органа.

Местное нанесение в нижний отдел прямой кишки может быть осуществлено с помощью ректального суппозиторного препарата (см. выше) или с помощью подходящего клизмного препарата. Также могут быть использованы местно-трансдермальные пластыри. Для местного применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксидэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде подходящих лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе или, в частности, в виде растворов в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе, либо с консервантом, либо без консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методам, хорошо известным в данной области получения фармацевтических препаратов и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, облегчающие абсорбцию агенты для повышения биодоступности, фторуглероды, и/или другие общеизвестные солюбилизующие или диспергирующие агенты.

Соединения для использования в способах по изобретению могут быть включены в состав стандартной лекарственной формы. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим как единичные дозированные формы для субъектов, подвергаемых лечению, где каждая единица содержит predetermined количество активного вещества для достижения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для единственной суточной дозы или представлять собой одну из дробной суточной дозы (например, приблизительно от 1 до 4 или более раз в сутки). Когда используется дробная суточная доза, стандартная лекарственная форма может быть одной и той же или различной для каждой дозы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение соединений

Соединение 1070 настоящего изобретения может быть получено любыми подходящими способами, известными из уровня техники, например, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557. Например, соединения, указанные на фиг. 3-8, могут быть получены любыми подходящими способами, известными в данной области, например, как в WO 2005/095400 и WO 2007/084557, и в соответствии с примерами синтезов, раскрытых ниже. В частности, соединения, указанные на фиг. 8, могут быть получены, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557. Примеры синтеза соединения настоящего изобретения и

его аналогов описаны ниже.

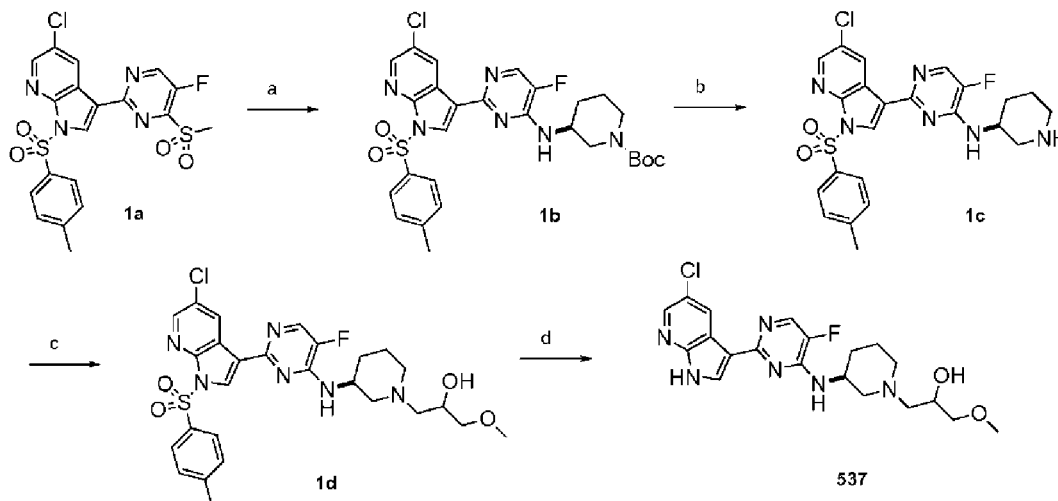
Общие методы анализа

Как используется в настоящем описании, термин "RT (мин)" относится ко времени удерживания ЖХМС, в минутах, зависящем от соединения. Если не указано иного, способ, использованный для получения зарегистрированного времени удерживания, является следующим: Колонка: YMC-Pack Pro C₁₈, 50 мм × 4,6 мм, внутренний диаметр Градиент: 10-95% метанол/H₂O. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Определение УФ-визуально.

Методы синтеза и описание соединений

Примеры синтеза соединения настоящего изобретения и некоторых соединений структурных формул I-VI (например, структурных формул I, IA, II, III, IV, V и VI) и XI (A)-XIV (например, структурных формул XIA, XIB, XIIA, XIIВ, XIII и XIV) описан ниже (данные для общего сведения). Данные ЯМР и масс-спектропии некоторых конкретных соединений суммированы в табл. 1-5.

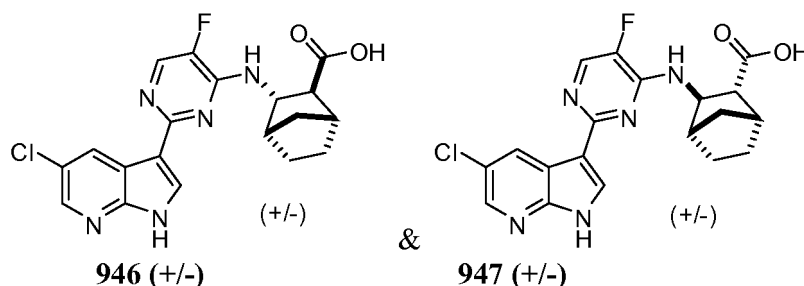
Общая схема 1



(S)-1-Вос-3-аминопиперидин, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, ДМФ, 90°C; (b) ТФУ, CH_2Cl_2 (c) 2-(метоксиметил)оксиран, EtOH, микроволновое излучение, 140°C (d) 1n LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C

В перемешиваемый раствор исходных сложных метиловых эфиров, 53d, (0,076 г, 0,183 ммоль) (84:16 = эндо:экзо) в ТГФ (0,60 мл) и MeOH (0,10 мл) добавляли NaOH (0,10 мл 2М раствора, 0,201 ммоль). Течение реакции отслеживали с помощью ТСХ. Через 30 мин добавляли дополнительное количество NaOH (0,18 мл 2М раствора, 0,37 ммоль) и MeOH (0,18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Смесь нейтрализовали с помощью HCl (1М) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 52 мг главного изомера (946) и 11 мг неглавного изомера (947) в виде солей хлористоводородной кислоты.

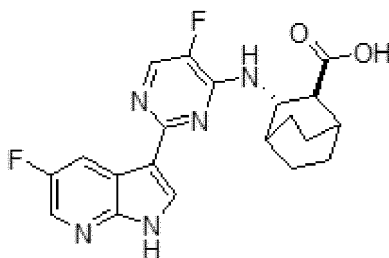
Где (53d) - (+/-)-2,3-Транс-эндо-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат,



(946) (+/-)-2,3-транс-эндо-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота и

(947) (+/-)-2,3-транс-экзо-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота.

Соединение (1070)



получают способом, аналогичным описанному выше для соединений 946 и 947.

Таблица 3

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 6

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, АТР (Все: IC ₅₀ : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA (-) 30 час A/PR/8 bDNA: bDNA EC ₅₀ мкМ (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1070	A	A	400,39	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,18-1,41 (м, 10H)

Таблица 4

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 7

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, АТР (Все: IC ₅₀ : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA (-) 30 час A/PR/8 bDNA (Все: EC ₅₀ : мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1300	D		334	1,8	
1301					(400 МГц, CDCl ₃): 9,97 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,16 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 3,45-3,35 (ушир.бугор, 1H), 2,95-2,85 (ушир.бугор, 1H), 2,6-2,4 (ушир.бугор, 3H), 1,98-1,7 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,16 (д, J=5,6 Гц, 3H)

1302	B				(400 МГц, CDCl ₃): 9,95 (ушир.бугор, обмен с D ₂ O, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,72 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 3,6-3,4 (м, 4H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,1-2,05 (м, 2H), 1,52 (с, 6H)
1303	D		360	2,6	500 МГц, CDCl ₃ : 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1304			360	2,6	500 МГц, CDCl ₃ : 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	500 МГц MeOD-d ₄ : 8,65 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,13 (м, 4H), 6,5 (д, 1H), 5,65 (м, 1H), 2,8 (м, 3H), 2,2 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,9 (м, 3H)
1307	A	A	380,2	3,52	ДМСО d ₆ 12,2 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,3 (с, 1H); 8,15 (м, 2H); 7,0 (д, 1H); 5,4 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,4 (ушир.с, 1H); 4,1 (ушир.с, 1H); 1,9-1,6 (м, 6H)
1308			370	2,1	500 МГц: MeOD-d ₄ : 8,9 (д, 1H), 8,4 (с, 2H), 8,3 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,3 (м, 6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	500 МГц, MeOD-d ₄ : 8,75 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,2 (д, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,3 (м, 5H), 2,00 (квин, 1H), 1,7 (м, 4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	

1313	D		330,1	2,25	(300 МГц, CDCl ₃) 10,68 (ушир.с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,89-1,31 (м, 7H)
1314	D		362	2,3	
1315	B		360,2	3,05	(CDCl ₃ , 300 МГц) 8,76 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 1,89-1,23 (м, 8H)
1316	D				(400 МГц, CDCl ₃): 9,16 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, добавление D ₂ O изменяло на с, 1H), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,28 (с, замена на D ₂ O, 1H), 2,98-2,95 (м, 1H), 1,05-1,00 (кв, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H)
1317	B				(400 МГц, CDCl ₃): 8,98 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,42 (д, J=6,4 Гц, добавление D ₂ O изменяло на с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 2,25 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,88 (ушир.д, J=12,4 Гц, 2H), 1,78-1,75 (м, J=13,2 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 3H)
1318	A	A	312,1	1,96	1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) 10,72 (с, 1H), 8,85 (дд, J=1,3, 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 4,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1319	B		327,1	1,5	1H ЯМР (300 МГц, d4 метанол) 8,24 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 1 7,92 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	

1324	D		328,2	2,07	1H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) 10,84 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29-8,14 (м, 3H), 6,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,15-1,48 (м, 10H)
1325	D				(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,35 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, добавление D ₂ O изменяло на с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмен с D ₂ O, 1H), 4,64 (секстет, J=8,0 Гц, добавление D ₂ O изменяло на квинтет, J=8,0 Гц, 1H), 2,49-2,19 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H)
1326	B				(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,31 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,75 (ушир.д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, обмен с D ₂ O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 2,06-2,0 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 6H)
1327	D				(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,87 (д, J=2,4 Гц, обмен с D ₂ O, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, добавление D ₂ O изменяло на с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,90 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 4H)
1328	A	A			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,49 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 10,1 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,29 (ушир.с, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 1H), 3,94 (ушир.с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,19-2,00 (м, 6H)
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	
1331	D				(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,30 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H)

1332	D				(400 МГц, ДМСО-d ₆): 13,11 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 9,22 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, обмен с D ₂ O, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 7H), 1,70-1,59 (м, 4H)
1333	D		342	0,25	(d4-метанол, 300 МГц) 8,88 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 3,89 (дд, 2H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,02 (дд, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,02 (ушир.дд, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 1H)
1334	D		377,1	3,863	(400 МГц, ДМСО-d ₆ + D ₂ O): 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,10-3,0 (м, 1H), 2,10 (ушир.д, J=10 Гц, 4H), 1,66-1,42 (м, 4H)
1335	D		406,1	3,217	(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,39 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,60 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 2,25 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,95 (ушир.т, J=11,6 Гц, 2H), 1,59-1,40 (м, 6H)
1336	D		396,1	5,16	(400 МГц, ДМСО-d ₆): 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=6,8 Гц, обмен с D ₂ O, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,81 (ушир.с, 2H), 1,68 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 4H).
1337	A	A	411,2	1,166	(400 МГц, ДМСО-d ₆ + D ₂ O): 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,27-4,20 (ушир.с, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,10-1,50 (м, 8H)
1338	D		376,2	2,13	ЯМР 1H ДМСО-d ₆ : 12,6 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,4 (м, 3H), 8,0 (м, 1H), 4,8 (ушир.с, 1H), 3,7 (с, 2H), 1,1-1,6 (м, 10H)
1339	D		386,25	2,85	ЯМР 1H ДМСО-d ₆ : 12,7 (с, 1H), 8,7 (м, 1H), 8,4 (м, 4H), 7,6 (м, 2H), 5,5 (ушир.с, 1H), 4,1 (м, 1H), 1,0-2,3 (м, 14H)

1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	
1343	D		375,3	1,39	(d4-метанол, 300 МГц) 8,83 (д, 1H), 8,44 и 8,29 (2с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,84-2,64 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,36 (м, 1H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	
1356	B		375,15	1,61	
1357	A		347	1,3	
1358	A	A	363,3	1,3	
1359	B		347,3	1,3	
1360	D		367,3	1,4	
1361	A		369,5	1,53	
1362	C	C	361,3	2,1	
1363	A	A	481,37	3,56	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 5H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,45 (дд, J=13,1, 30,3 Гц, 2H), 3,78-3,54 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H) и 2,09 (м, 1H) м.д.
1364	A	C	348,11	3,46	
1365	A	A	362,33	3,29	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,13 (квин, J=1,5 Гц, H), 1,37-1,33 (м, 2H) и 1,17-1,11 (м, 2H) м.д.
1366	A	A	362,15	3,6	Метанол-d4 8,7 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,65 (м, 1H); 4,2 (м, 2H); 2,0-1,6 (м, 6H)

1367	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,30 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 9,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,77-1,61 (м, 8H), 1,30-1,28 (м, 2H)
1368	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H, частичный обмен с D ₂ O), 4,60 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 2,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (ушир.с, 5H), 1
1369	A	A			1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,3 (с, 1H), 2,20-1,75 (м, 13H), 1,55 (д, J=12,8 Гц, 2H)
1370	A	A	360,42	3,78	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,50 (т, J=1,8 Гц, H), 2,36 (дд, J=12,2, 17,4 Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 3H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.
1371	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8 Гц, обмен с D ₂ O, 1H), 4,85 (ушир.с, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,68 (ушир.с, 2H), 1,47 (ушир.с, 1H), 1,29-1,16 (м, 5H), 0,89-0,81 (м, 1H)
1372	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,84 (м, 1H), 1,72-0,83 (м, 13H)

1373	A	A			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,51 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (д, J=2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,96 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,47 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,75-1,74 (м, 2H), 1,51 (ушир.с, 5H), 1,35-1,33 (м, 1H)
1374	A	A			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 2,64-2,19 (м, 3H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,83 (м, 1H), 1,72 (дд, J ₁ =11,6, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,1 (д, J=7, 3H)
1375	B	C	360,4	3,82	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 4H), 2,24 (т, J=9,1 Гц, 1H), 1,82 (т, J=11,6 Гц, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.
1376	C	C			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,32 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29-8,11 (м, 3H), 6,64 (с, обмен с D ₂ O, 1H), 2,25-2,14 (м, 9H), 1,80-1,70 (м, 6H)
1377	C	C			(400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, частичный обмен с D ₂ O, 1H), 5,01-4,99 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,66-1,27 (м, 6H), 0,88 (с, 9H)
1378	A	A			400 МГц, ДМСО-d ₆): 12,32 (с, 1H), 8,74 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 5H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H)

1379	А	А	358,3	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, 1Н), 8,76 (д, J=2 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=2 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=2 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,6 (д, J=5,6 Гц, 1Н) 4,37-4,36 (ушир.м, 1Н), 3,16 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 2,69 (ушир.с, 1Н), 2,24 (ушир.с, 1Н), 1,99 (т, J=12, 1Н), 1,6-1,2 (м, 8Н)
1380	А	С	403,34	3,1	
1381	А	С	388,37	4,04	
1382	А	А	388,37	4,02	
1383		А	371,34	3,99	
1384		С	388,37	4,26	
1385	А	А	388,37	4,26	
1386	С	С	401,23	3,89	
1387			424,54	3,53	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1Н), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,32-8,09 (м, J=19,6, 9,0 Гц, 2Н), 7,62 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,77-6,59 (м, 2Н), 4,57-4,33 (м, 1Н), 3,71 (с, 3Н), 3,21-2,77 (м, 4Н), 2,29-2,11 (м, J=14,7 Гц, 1Н), 1,87-1,66 (м, J=23,9, 12,0, 5,7 Гц, 1Н)

Таблица 5.

IC₅₀, EC₅₀, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 8

№	Клетки гриппа, MDCK защита, АТР (Все: IC ₅₀ : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA (-) 30 час A/PR/8 bDNA EC ₅₀ мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1400	В		361,44	3,7	1Н ЯМР (ДМСО-d6): 1,53 (3Н, м), 1,81 (2Н, м), 1,98 (1Н, м), 2,90 (1Н, м), 3,31 (1Н, м), 3,43 (1Н, м), 3,58 (2Н, м), 7,85 (1Н, с), 8,30 (2Н, д), 8,36 (1Н, с), 8,68 (1Н, д), 8,84 (1Н, с), 12,52 (1Н, с)

1401	B		361,44	3,59	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,34 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,92 (2H, м), 2,20 (1H, м), 2,78 (2H, м), 3,24 (3H, м), 3,54 (1H, м), 7,99 (1H, с), 8,23 (1H, м), 8,30 (2H, д), 8,60 (1H, д), 8,70 (1H, с), 12,45 (1H, с)
1402	D		361,44	3,57	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,41 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (1H, м), 2,83 (2H, м), 3,29 (2H, м), 3,44 (2H, м), 7,97 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,30 (1H, с), 8,48 (1H, д), 8,71 (1H, с), 12,43 (1H, с)
1403	B		347,4	3,67	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,94 (1H, м), 1,96 (2H, м), 2,14 (1H, м), 3,20 (2H, м), 3,71 (2H, м), 3,83 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,30 (4H, м), 8,69 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,58 (1H, с)
1404			347,4	3,54	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,77 (1H, м), 2,12 (1H, м), 2,77 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,17 (1H, м), 3,34 (2H, м), 3,60 (2H, м), 7,98 (1H, с), 8,23 (1H, д), 8,31 (2H, м), 8,71 (3H, м), 12,53 (1H, с)
1405	D		394,45	5,28	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,04 (4H, м), 2,84 (2H, м), 3,33 (1H, с), 5,61 (1H, м), 7,18 (3H, м), 7,27 (1H, д), 8,00 (1H, д), 8,21 (1H, т), 8,23 (1H, с), 8,26 (1H, с), 8,68 (1H, с), 12,34 (1H, с)
1406			333	3,54	1H ЯМР (CD ₃ OD): 2,40-2,50 (2H, м), 2,6-2,7 (2H, м), 3,50-3,60 (3H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 5,2-5,3 (1H, м), 8,40 (1H, с), 8,50 (1H, м), 8,55 (1H, с), 8,75 (1H, с)
1407			347	3,5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,80-1,90 (2H, м), 2,1-2,2 (2H, м), 3,05-3,15 (2H, м), 3,4-3,5 (2H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 8,30-8,35 (2H, м), 8,40-8,50 (1H, с), 8,60-8,70 (1H, с), 8,75-8,80 (1H, м), 12,0 (1H, с)
1408	A		347,47	3,68	1H ЯМР (ДМСО-d6): 1,66 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,98 (1H, м), 2,11 (1H, м), 2,90 (2H, м), 3,32 (1H, м), 3,47 (1H, м), 4,46 (1H, м), 7,57 (1H, д), 8,31 (3H, м), 8,66 (3H, м), 12,47 (1H, с)

1409	D		348,44	4,42	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): 1,67 (2H, м), 1,96 (2H, д), 3,49 (2H, т), 3,96 (2H, д), 4,30 (1H, м), 7,62 (1H, д), 8,18 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,72 (1H, с), 12,36 (1H, с)
1410	A		360,46	5,39	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): 1,17 (5H, м), 1,70 (6H, м), 2,67 (2H, д), 8,27 (1H, с), 8,42 (2H, с), 8,72 (1H, с), 12,57 (1H, с)
1411			374,5	5,47	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): 1,15 (8H, м), 1,28 (2H, м), 1,72 (2H, м), 1,84 (2H, м), 4,23 (1H, м), 7,43 (1H, д), 8,12 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,32 (1H, с)
1412	A		346,43	5,25	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): 0,85 (1H, м), 1,48 (4H, м), 1,68 (1H, д), 1,81 (2H, м), 2,04 (2H, м), 4,03 (1H, м), 7,49 (1H, д), 8,13 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,21 (1H, с)
1413			362	4,5	(d ₆ -ДМСО, 400 МГц) 1,23-1,33 (2H, м), 1,72 (2H, д), 1,99-2,04 (1H, м), 3,27 (2H, т), 3,41 (2H, т), 3,85-3,89 (2H, м), 7,80 (1H, т), 8,14 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,35 (1H, ушир.с)
1414			375	3,95	(d ₆ -ДМСО, 400 МГц) 1,14-1,24 (2H, м), 1,75-1,80 (5H, м), 2,11 (3H, с), 2,75 (2H, д), 3,40 (2H, т), 7,80 (1H, т), 8,13 (1H, д), 8,20 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,73 (1H, д), 12,35 (1H, с)
1415	D		348	3,27	(d ₆ -ДМСО, 400 МГц) 1,66-1,74 (1H, м), 1,99-2,08 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 3,49-3,51 (2H, м), 3,58-3,67 (2H, м), 3,73 (1H, т), 3,79-3,84 (1H, м), 7,88 (1H, т), 8,16 (1H, д), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,36 (1H, ушир.с)
1416	B		347,47	3,54	¹ H ЯМР (CDCl ₃ /MeOD): 0,83 (2H, м), 1,94 (1H, м), 2,32 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,36 (2H, м), 3,46 (1H, м), 3,60 (1H, м), 3,87 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,24 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,68 (1H, с)

1417	D		333,51	5	1Н ЯМР (ДМСО-d6): 2,15 (1Н, м), 2,30 (2Н, м), 3,35 (2Н, м), 3,58 (1Н, м), 4,77 (1Н, м), 7,87 (1Н, с), 8,29 (3Н, м), 8,81 (1Н, с), 8,94 (2Н, ушир.с), 12,45 (1Н, с)
1418	D		333,4	5	1Н ЯМР (ДМСО-d6): 2,17 (1Н, м), 2,34 (1Н, м), 3,34 (3Н, м), 3,58 (1Н, м), 4,79 (1Н, м), 7,87 (1Н, д), 8,27 (3Н, м), 8,68 (1Н, с), 8,81 (2Н, ушир.с), 12,45 (1Н, с)
1419	B		403,48	3,18	1Н ЯМР (ДМСО-d6): 0,82 (2Н, м), 1,11 (1Н, м), 1,22 (1Н, м), 1,85 (2Н, т), 1,98 (3Н, с), 2,07 (1Н, ушир.с), 3,00 (1Н, т), 3,51 (1Н, с), 3,83 (1Н, м), 4,40 (1Н, д), 8,40 (1Н, с), 8,44 (1Н, д), 8,65 (1Н, с), 8,88 (1Н, с), 9,20 (1Н, ушир.с), 12,91 (1Н, с)

Исследование in vivo

Для исследований эффективности мышей линии Balb/c (возраст 4-5 недель) обрабатывали 5×10^3 TCID₅₀ общим объемом, равным 50 мкл, путем интраназального закапывания (25 мкл/ноздры) под общей анестезией (кетамин/ксилазин). Неинфицированную контрольную группу обрабатывали средой тканевой культуры (DMEM, 50 мкл общий объем). Для профилактического исследования (фиг. 1) вводили только начальную дозу соединения 514 (100 мг/кг) или разбавителя (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) за 2 ч до инфицирования путем принудительного перорального введения (10 мл/кг) и продолжали вводить дважды в день в течение 5 дней. Для лечебного исследования (фиг. 2) вводили только соединение 588 (200 мг/кг) или разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) путем принудительного перорального введения через 24 ч после инфицирования и продолжали вводить дважды в день в течение 10 дней. В течение 21 дней за животными вели наблюдение на предмет выживаемости и строили график кривой выживаемости Каплана-Мейера. Как показано на фиг. 1 и 2, соединения 514 и соединение 588 обеспечили полную выживаемость, которая статистически значимо отличалась от контрольной группы, обработанной разбавителем ($P < 0,0001$).

Таблица 6.

Модель терапии гриппа на мышах (дозирование @ 48 ч
после инфицирования 30 мг/кг по два раза × 10 дней)

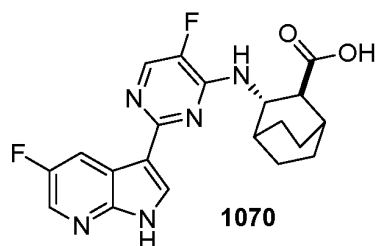
Соединения	Процент выживания	Процент потери веса (8 день)
895	100	12,8
936	100	20,9
933	100	28,0
706	75	27,0
967	75	30,9
866	62,5	29,5
968	37,5	32,7

Все ссылки, приведенные в настоящем описании, включены в данный документ в их полном объеме в виде ссылок. Как используется в настоящем описании, все аббревиатуры, символы и оговоренные условия согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D. C: American Chemical Society, 1997.

Понятно, что хотя изобретение представлено вместе с подробным его описанием, вышеуказанное описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, которое определено объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

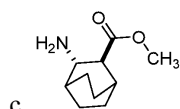
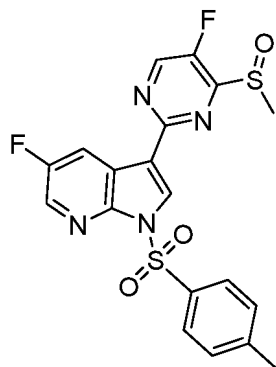
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения 1070:

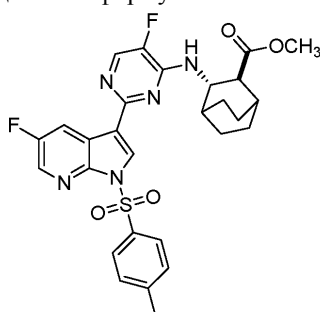


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

i) взаимодействие соединения, имеющего формулу

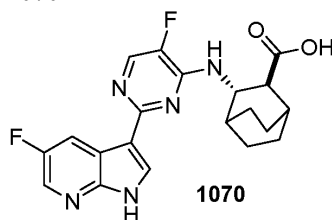


с получением соединения формулы:



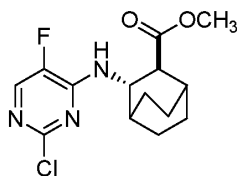
ii) удаление тозилльной группы с последующей деэтерификацией сложноэфирной метильной группы с получением соединения формулы 1070.

2. Способ получения соединения 1070



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

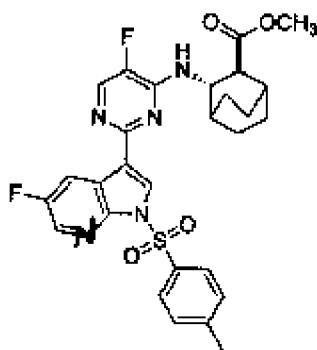
i) взаимодействие соединения формулы



с соединением формулы



с получением соединения формулы



ii) удаление тозилльной группы с последующей деэтерификацией сложноэфирной метильной группы с получением соединения формулы 1070.

Профилактическая модель

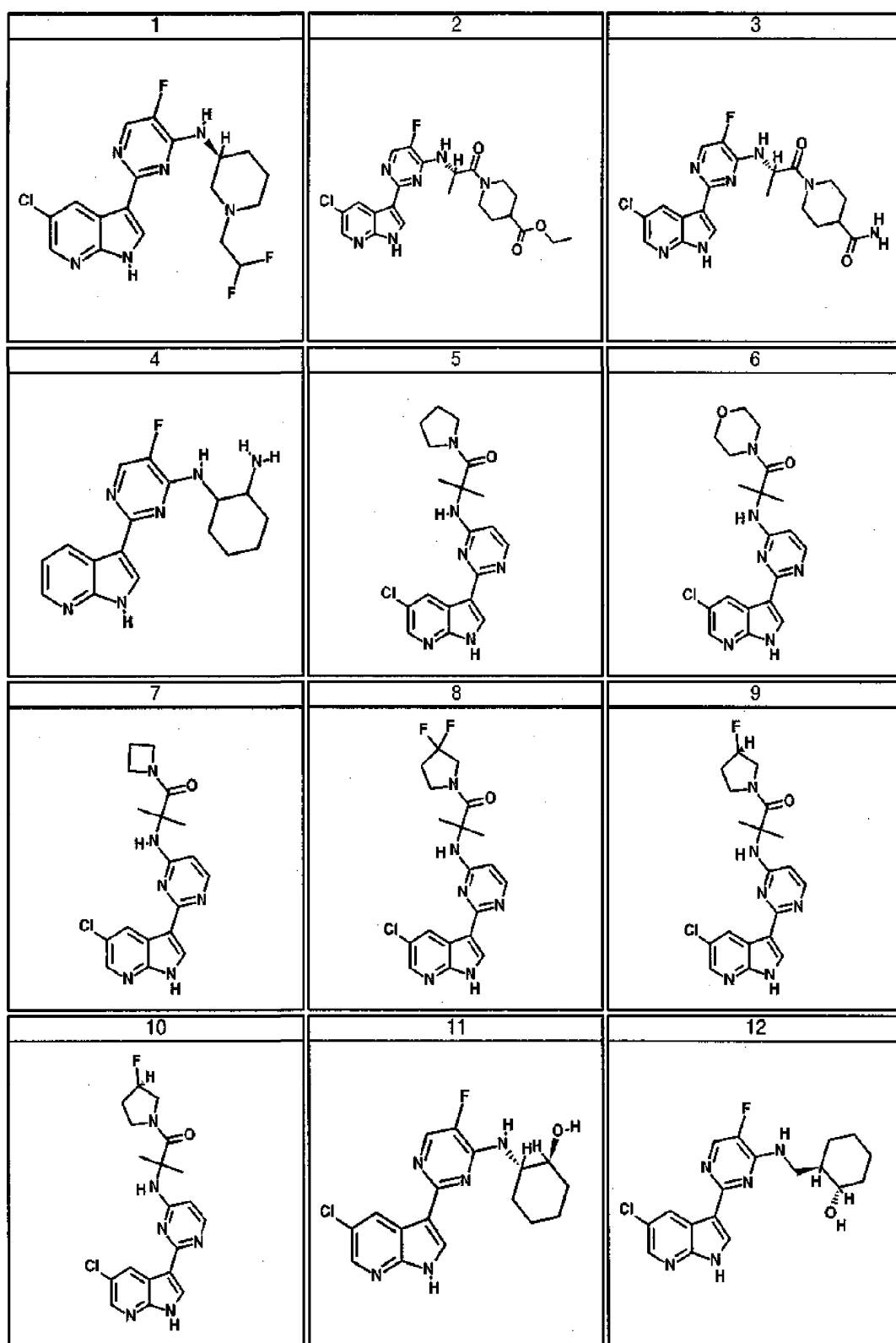


Фиг. 1

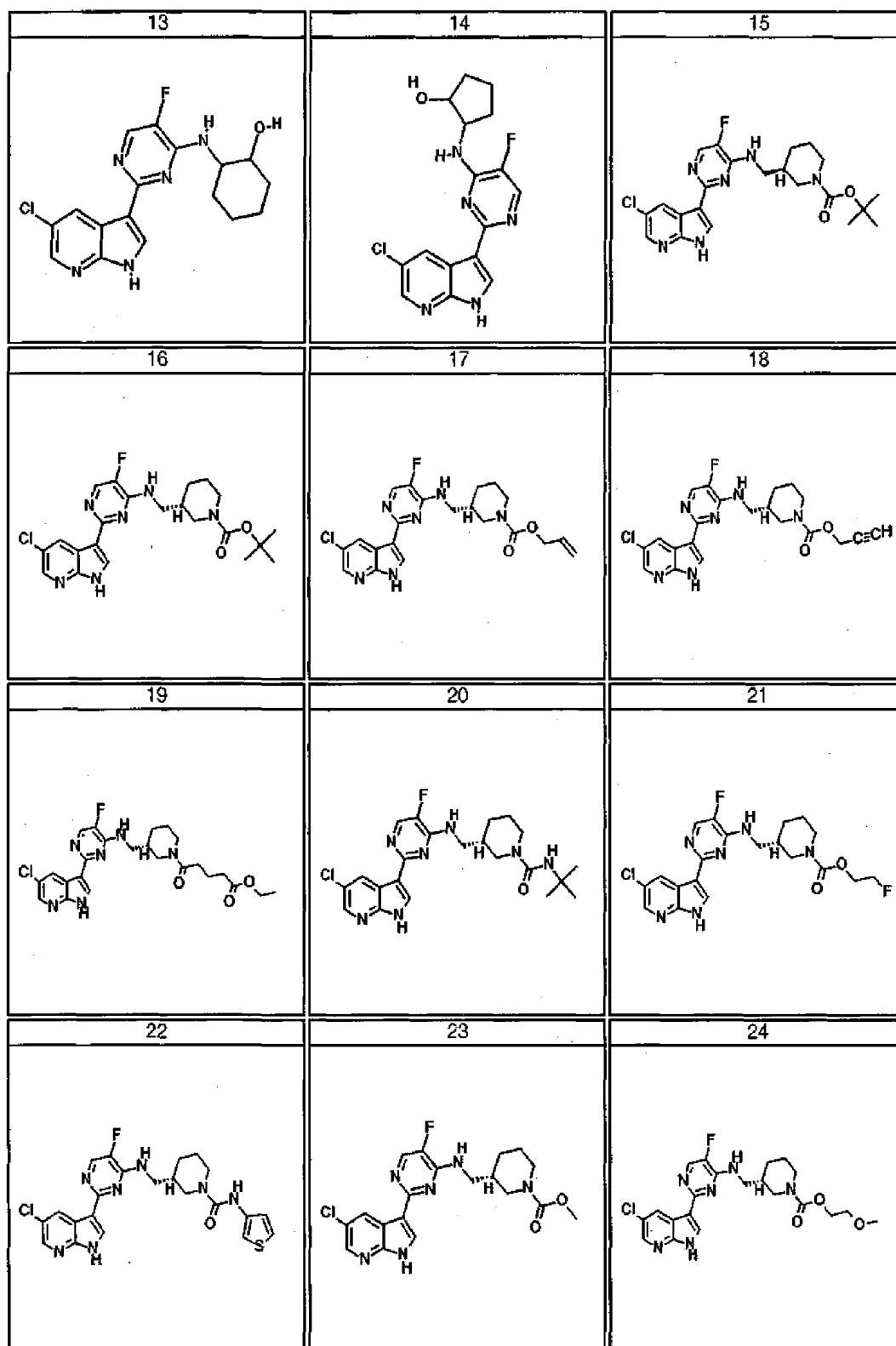
Терапевтическая модель



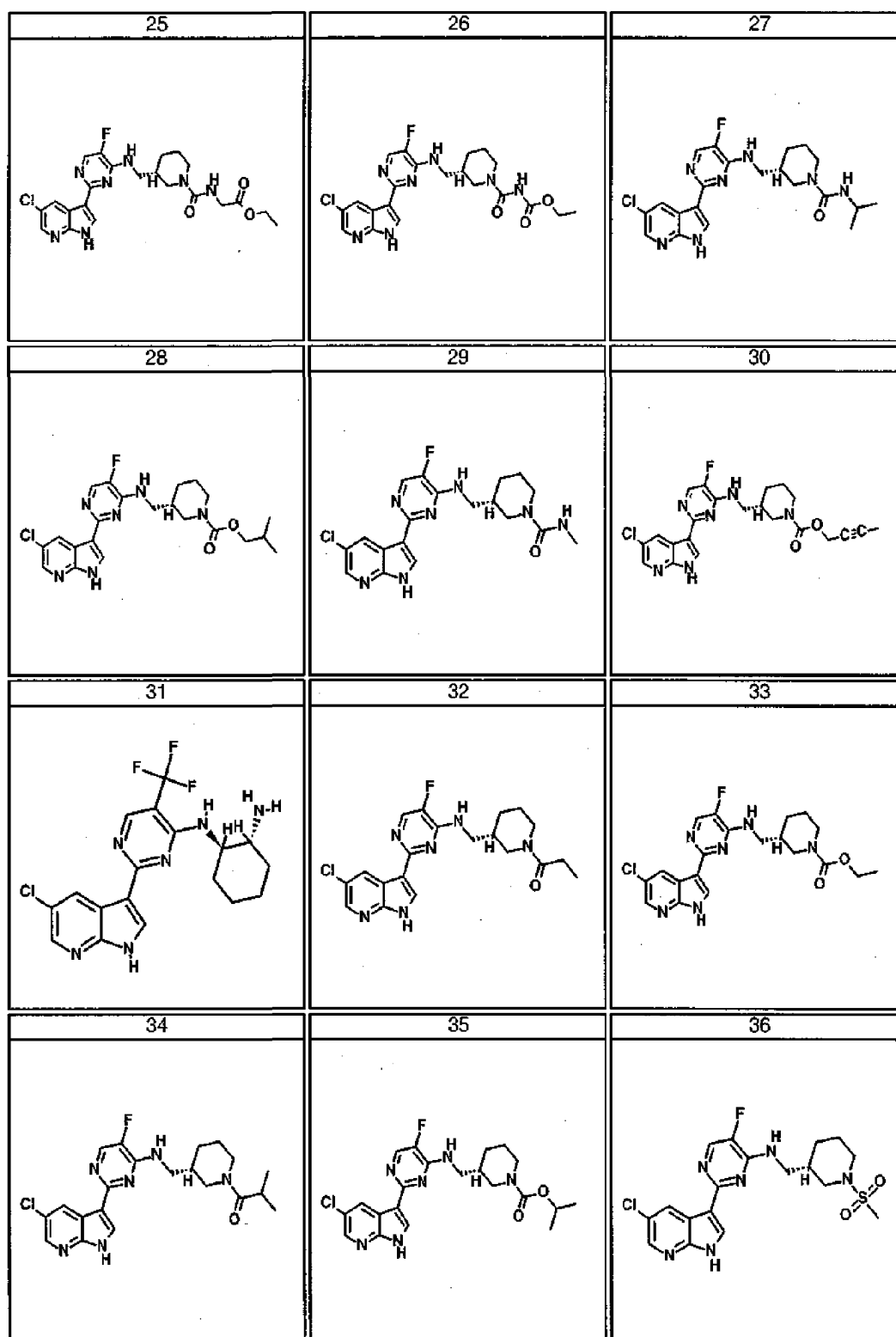
Фиг. 2



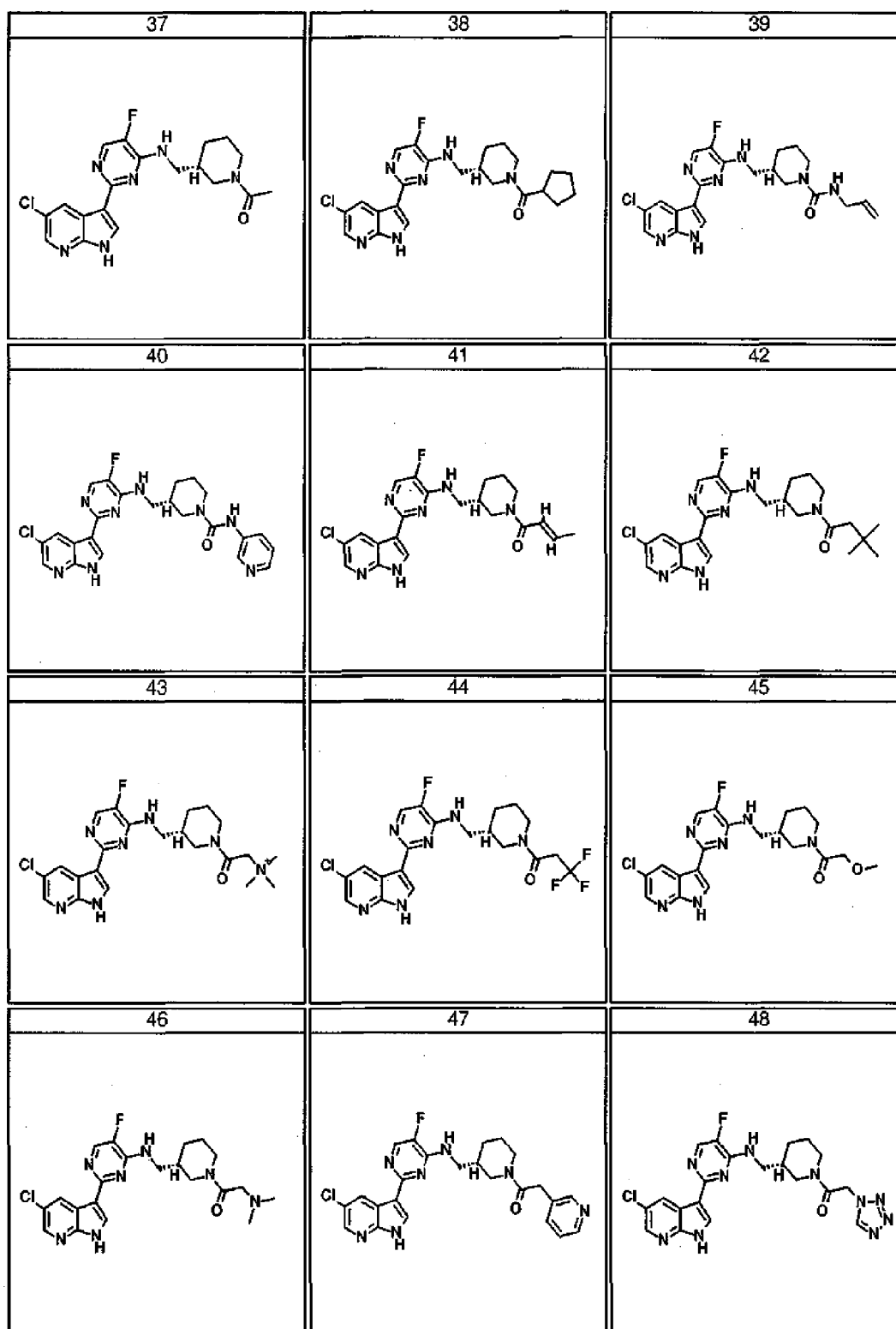
Фиг. 3



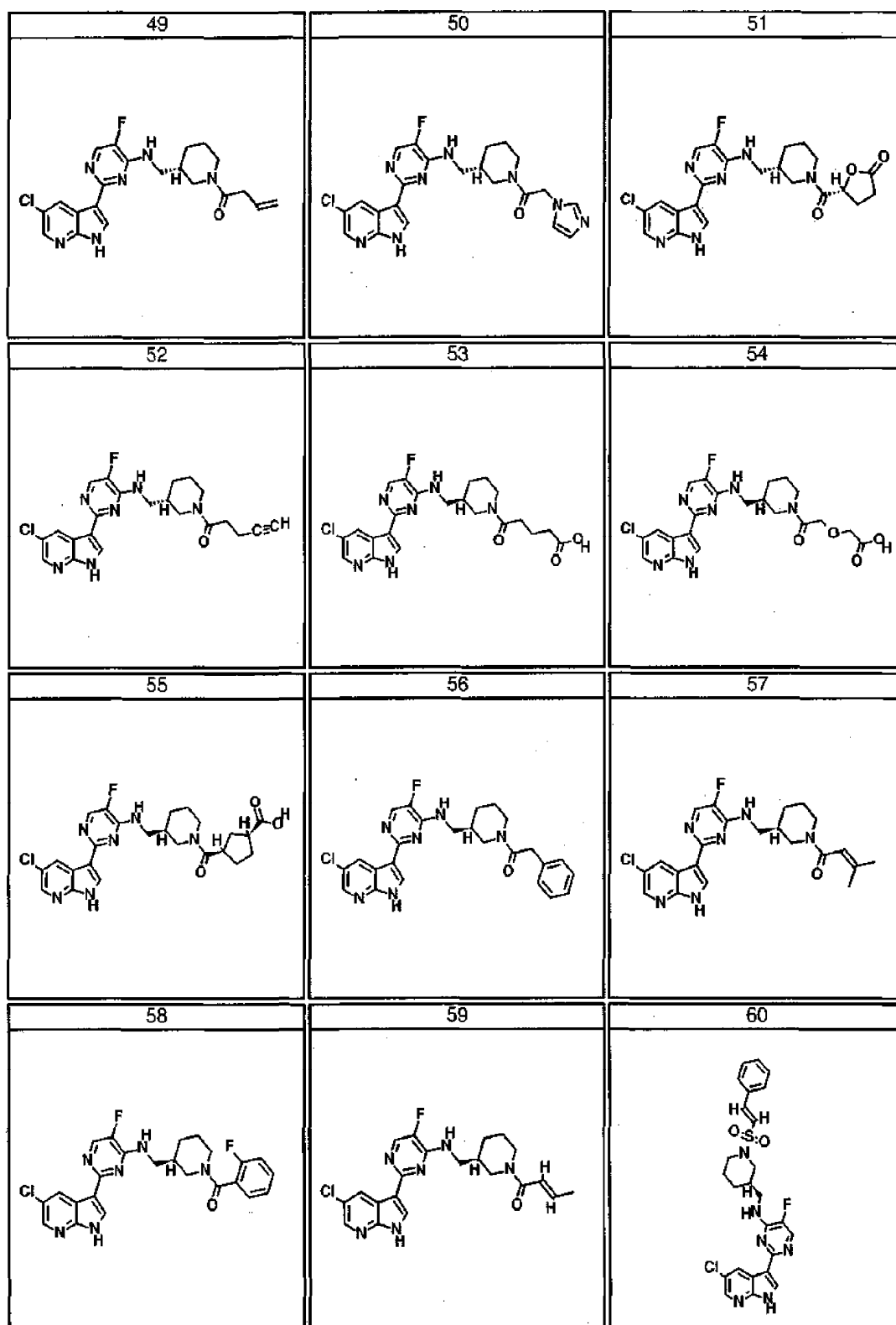
Фиг. 3



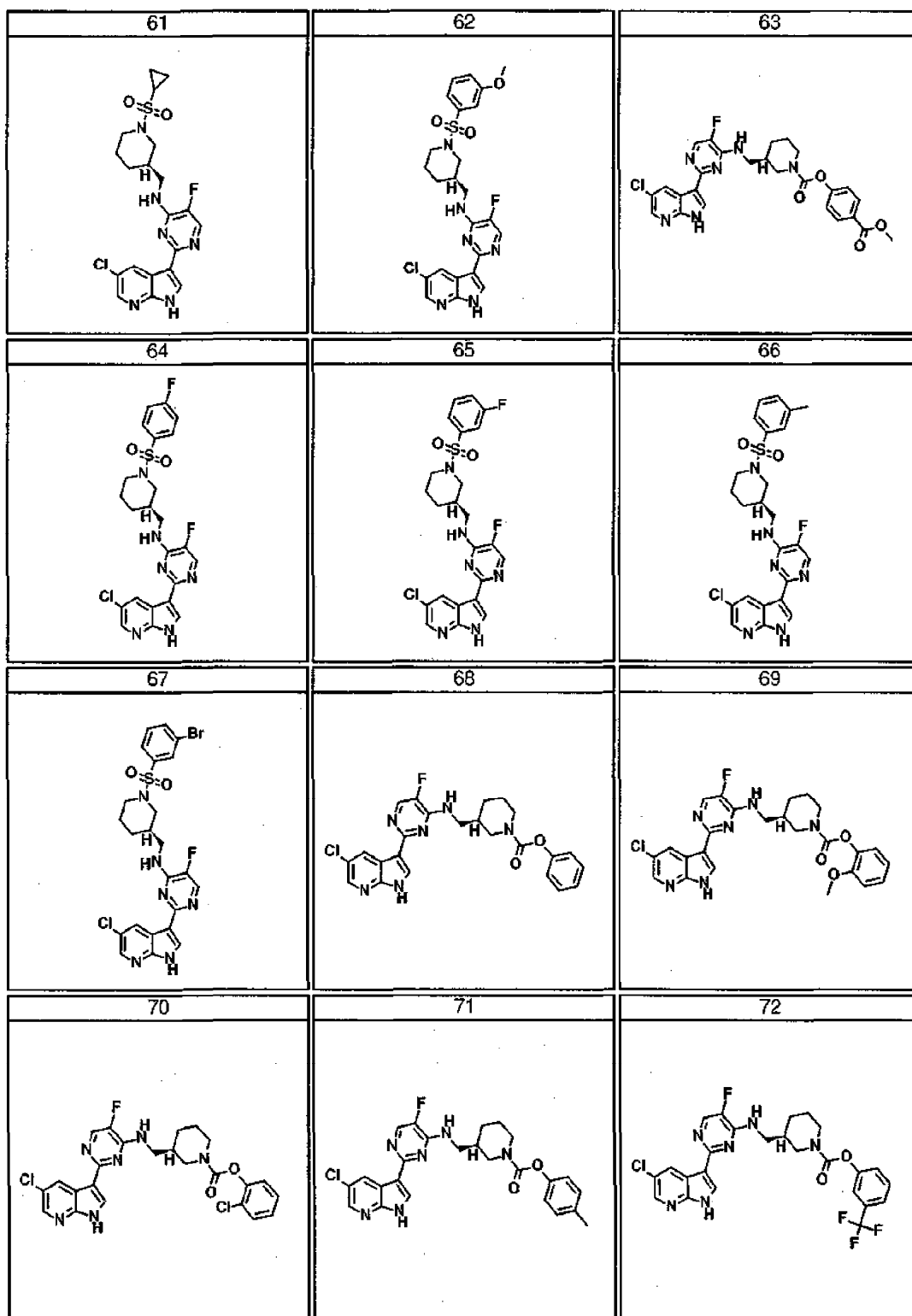
Фиг. 3



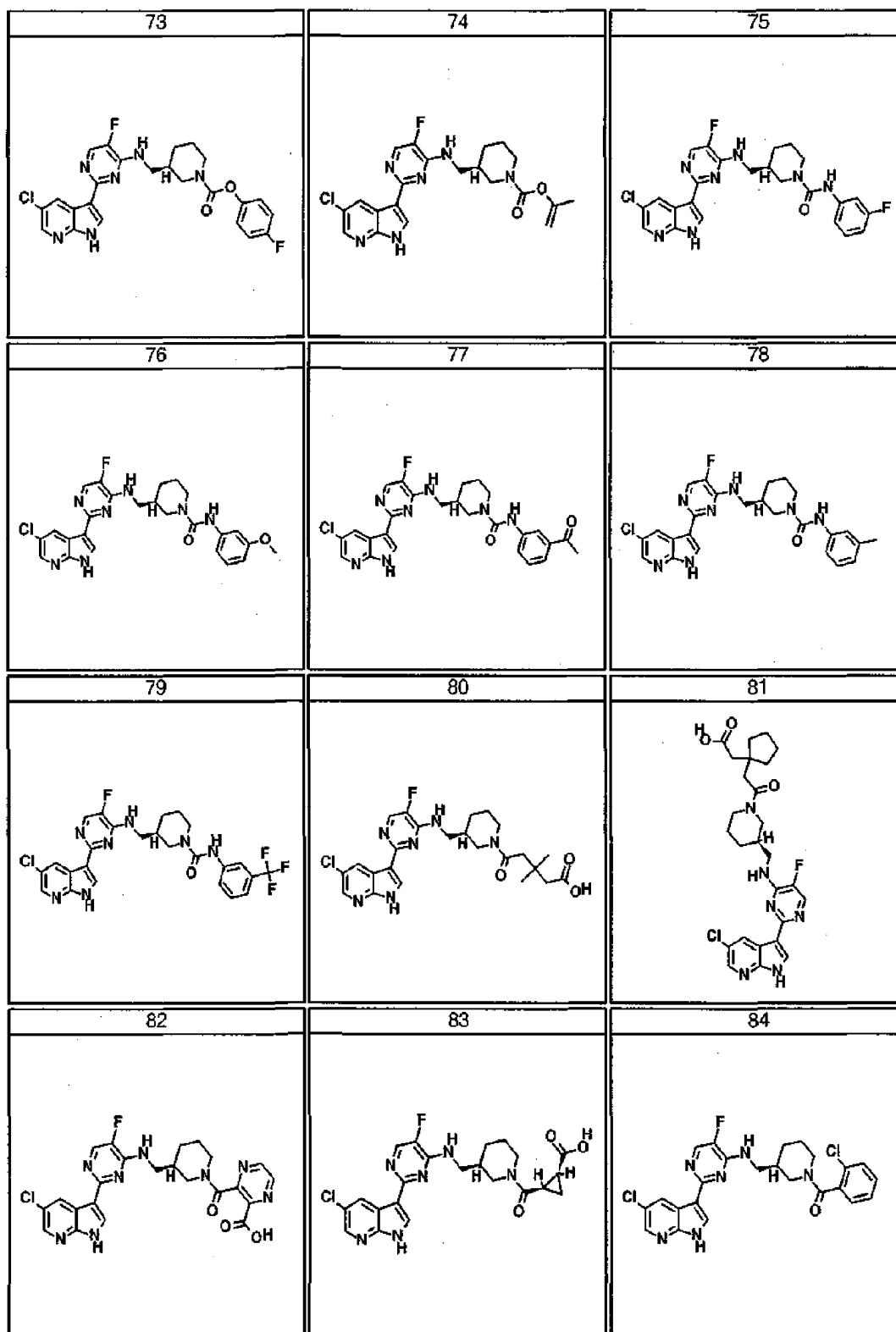
Фиг. 3



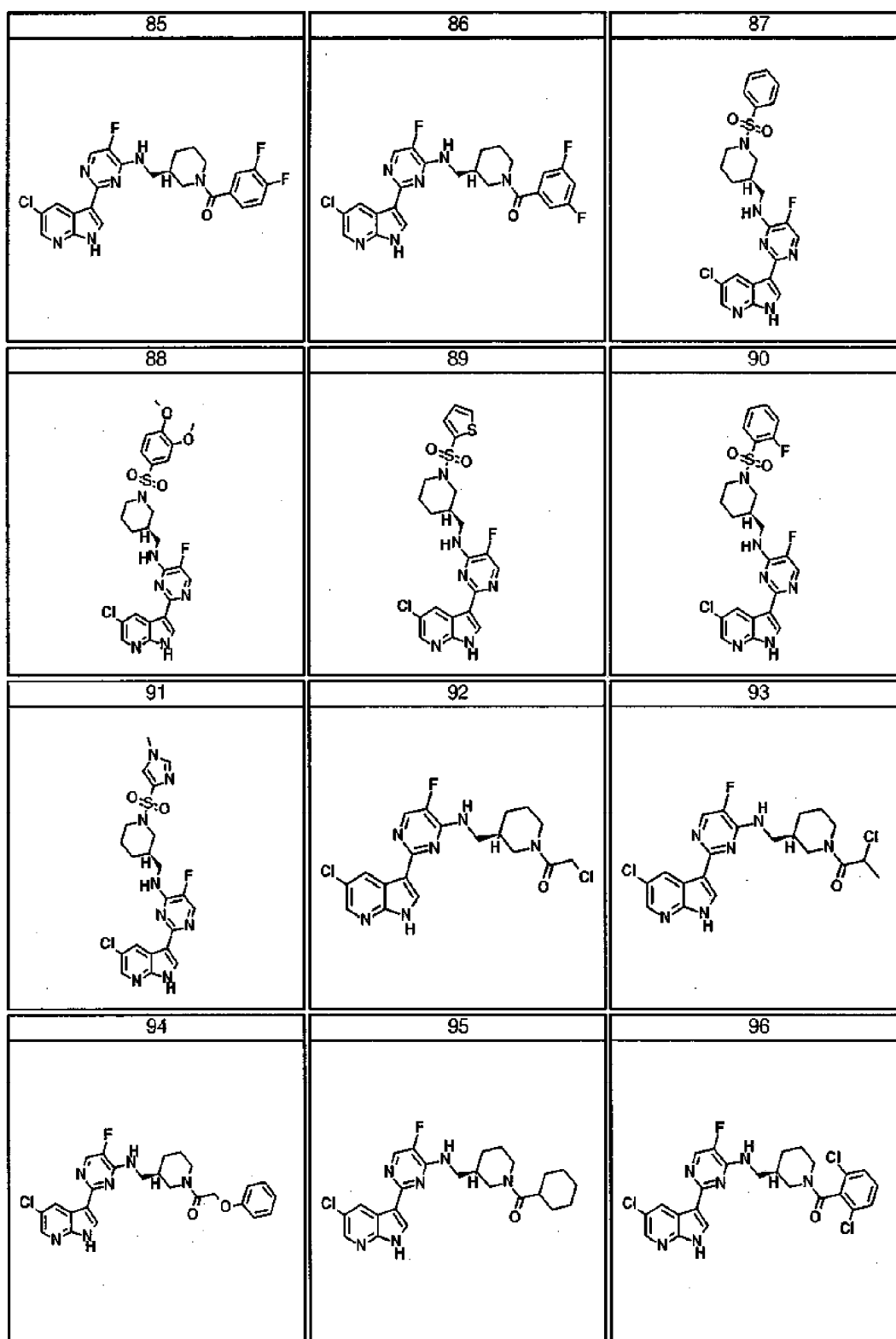
Фиг. 3



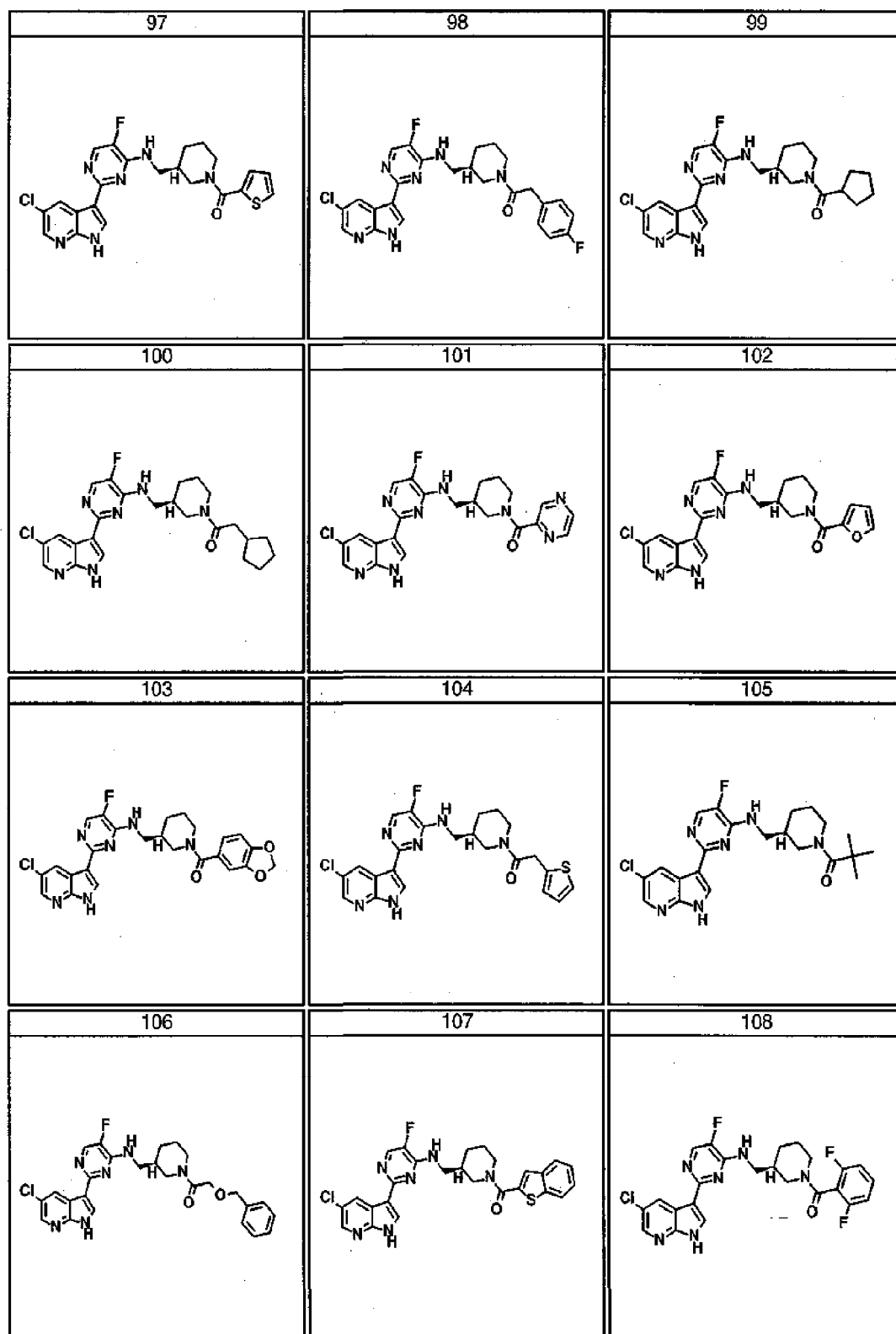
Фиг. 3



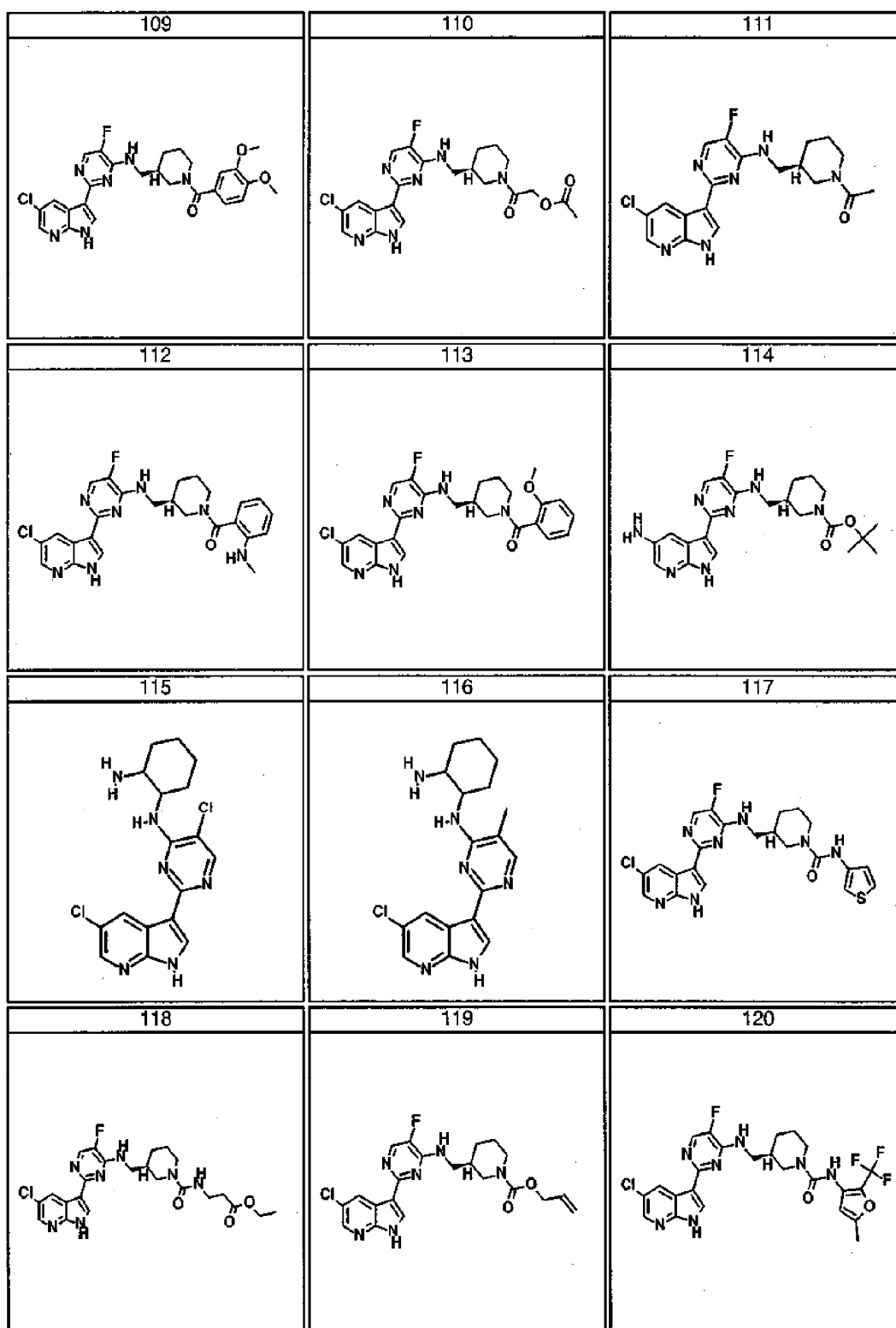
Фиг. 3



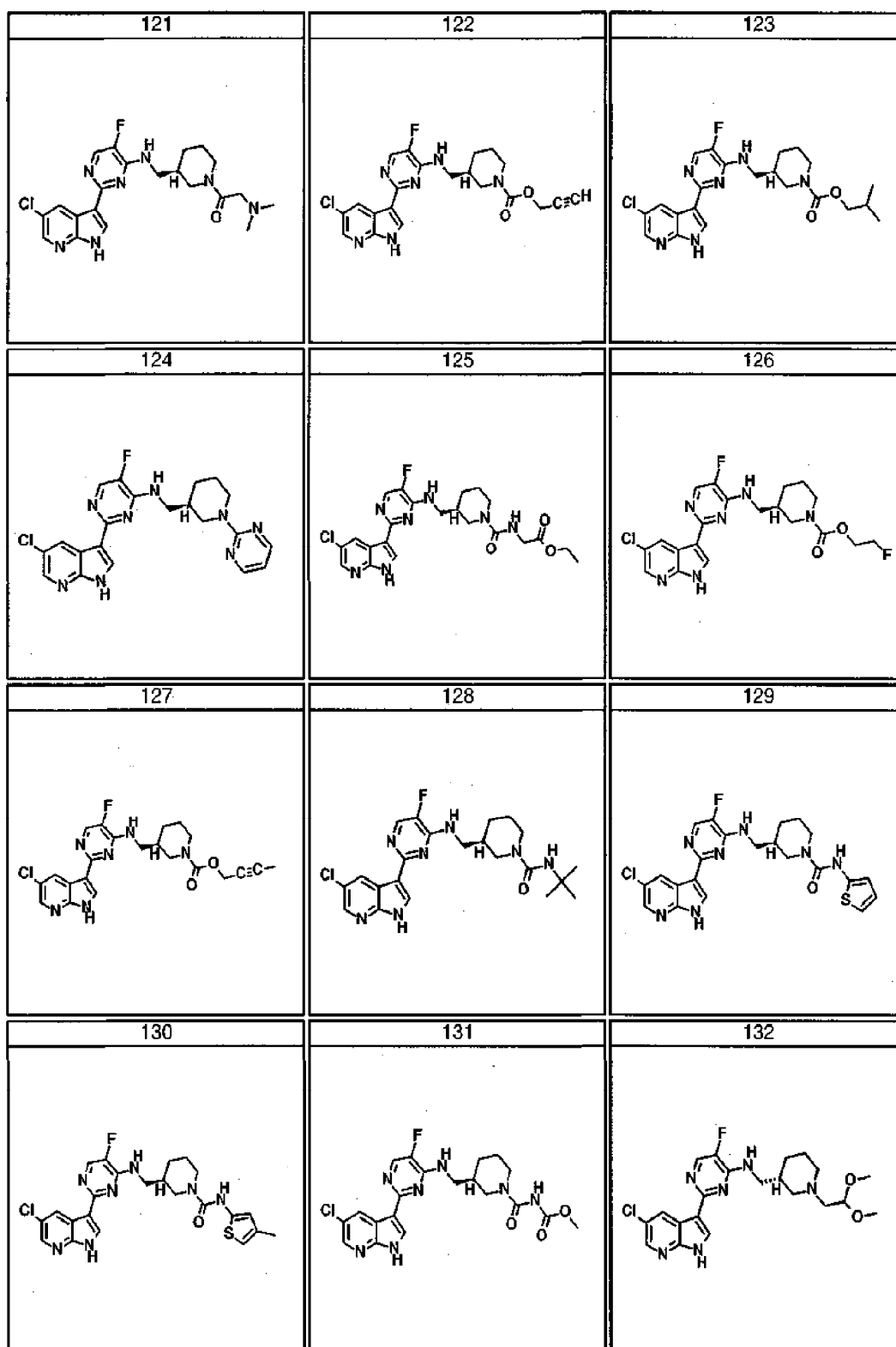
Фиг. 3



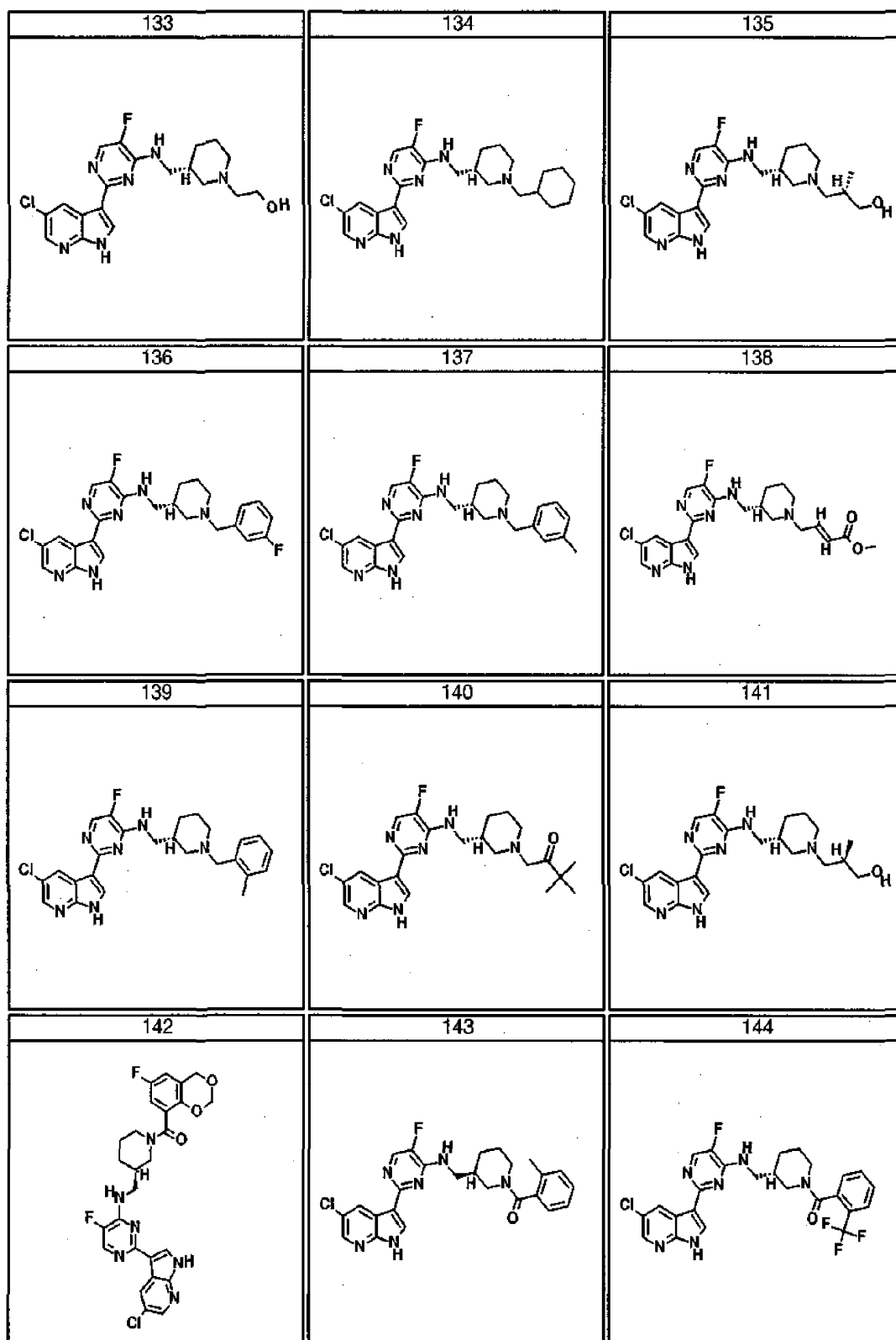
Фиг. 3



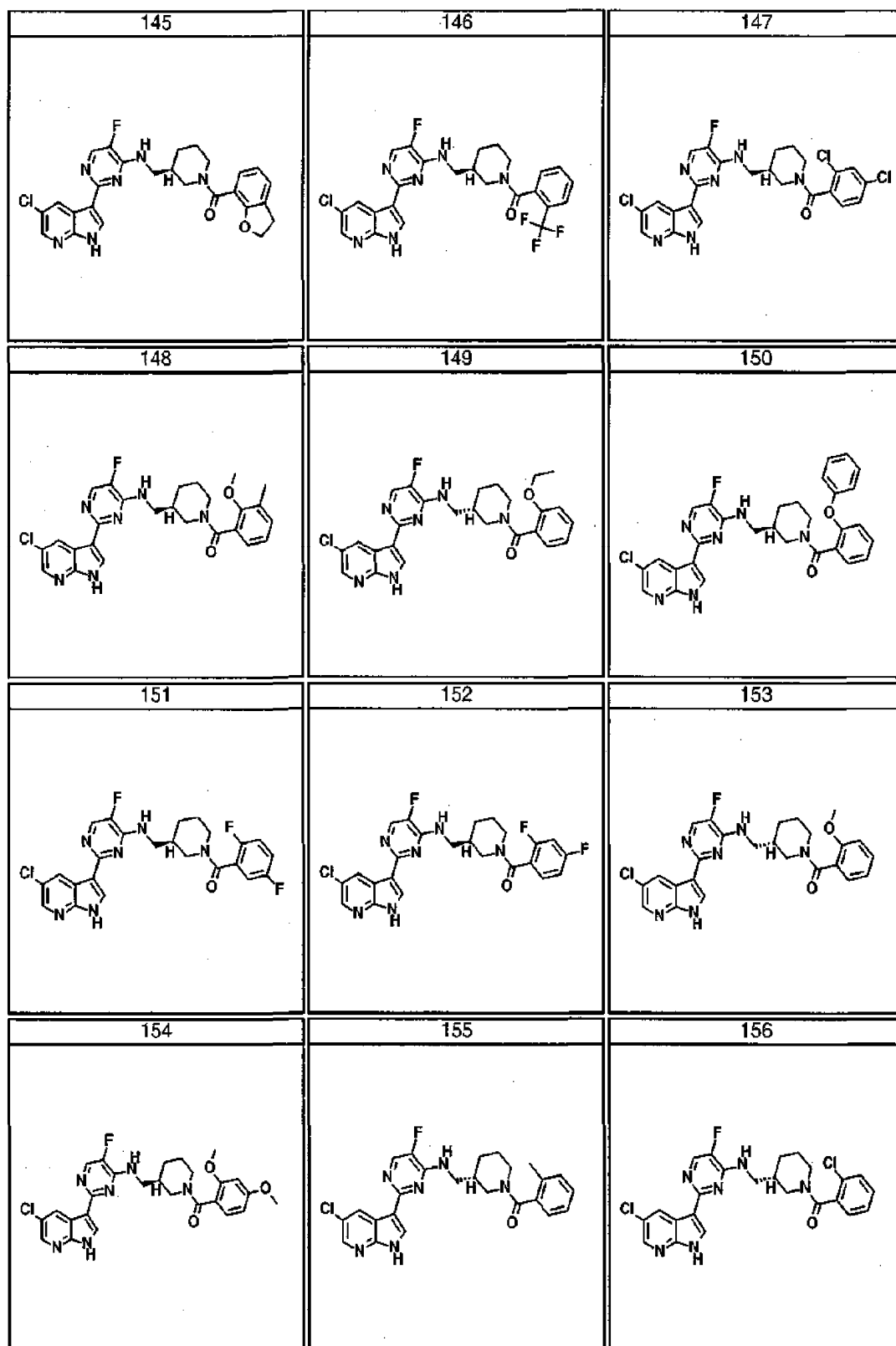
Фиг. 3



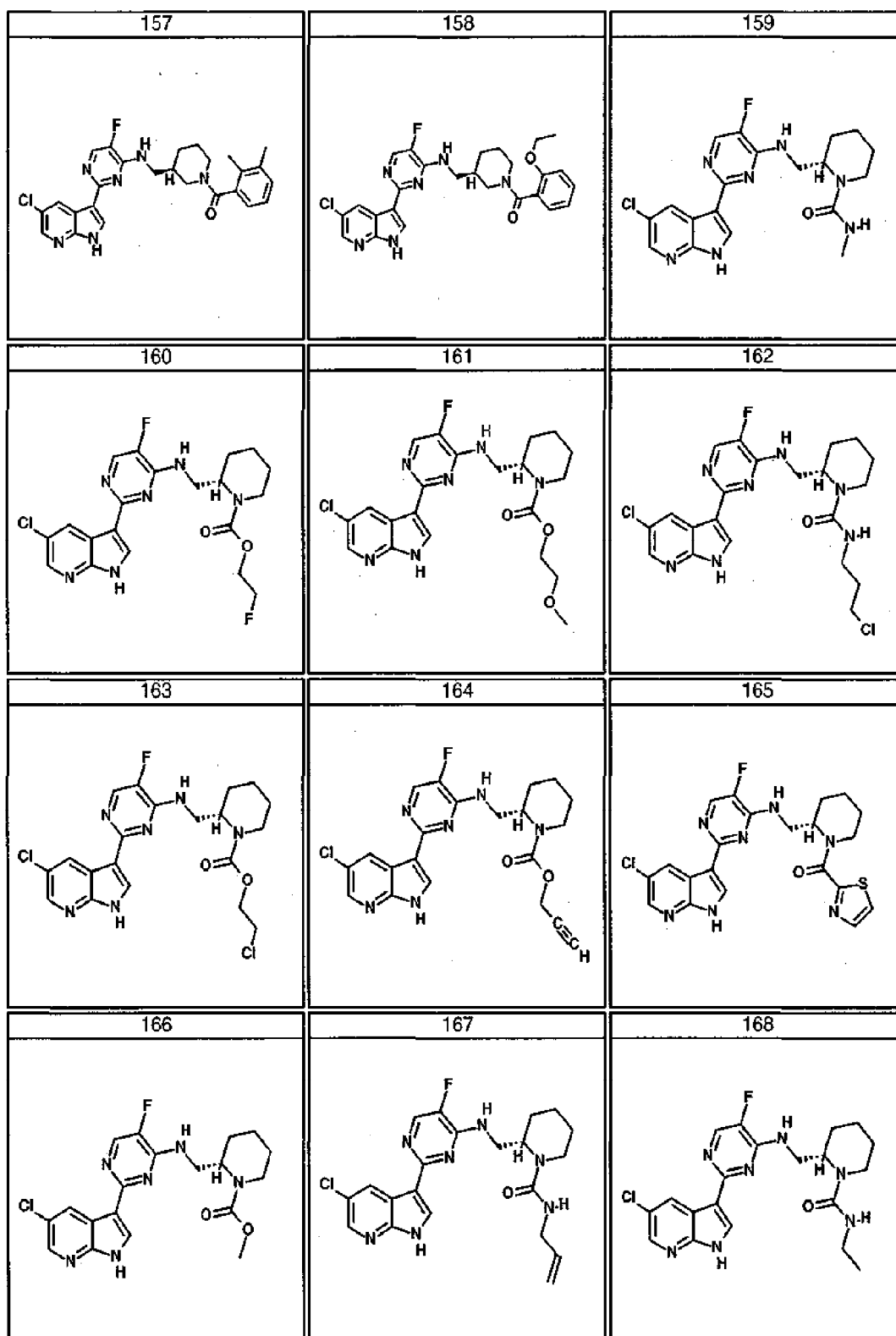
Фиг. 3



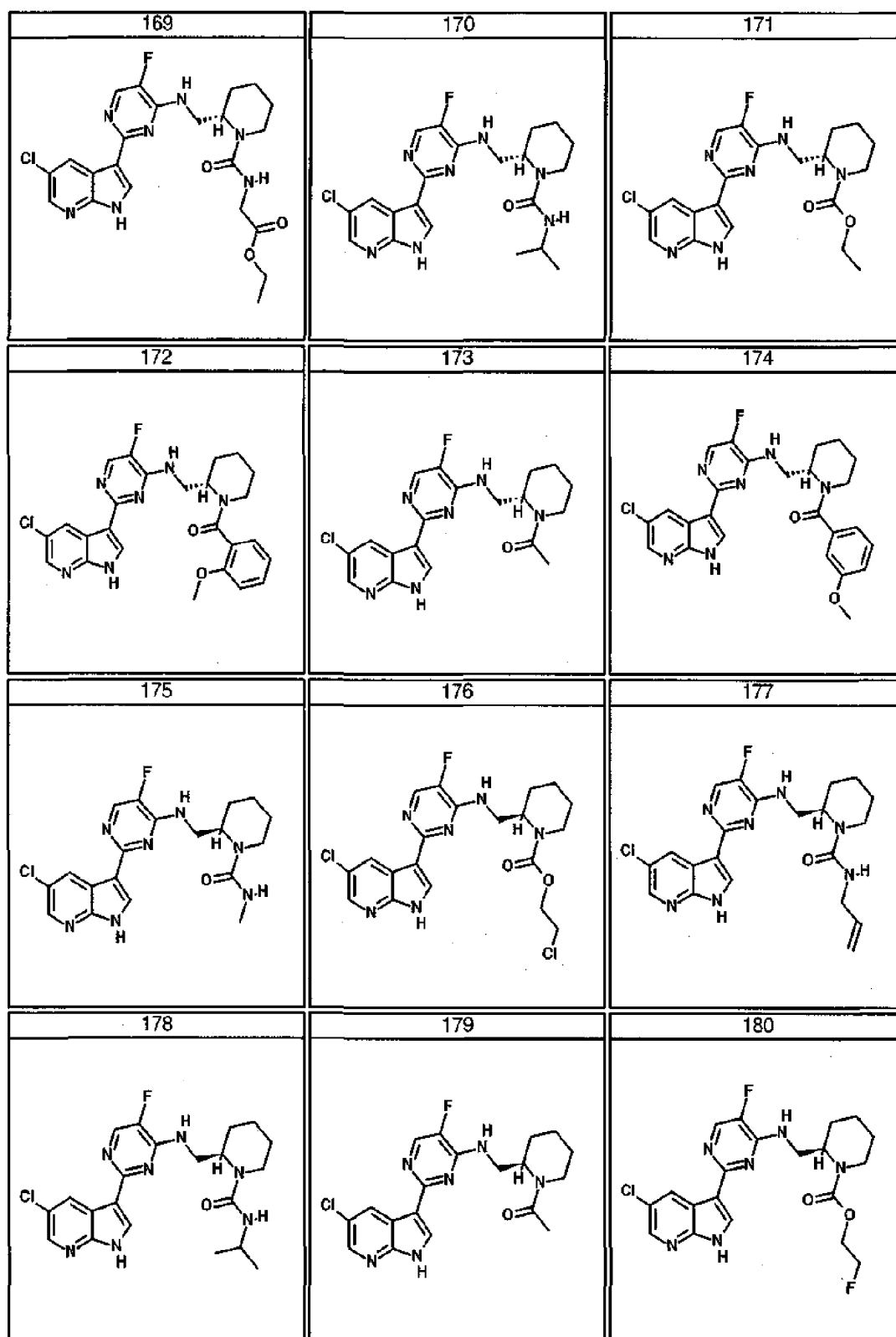
Фиг. 3



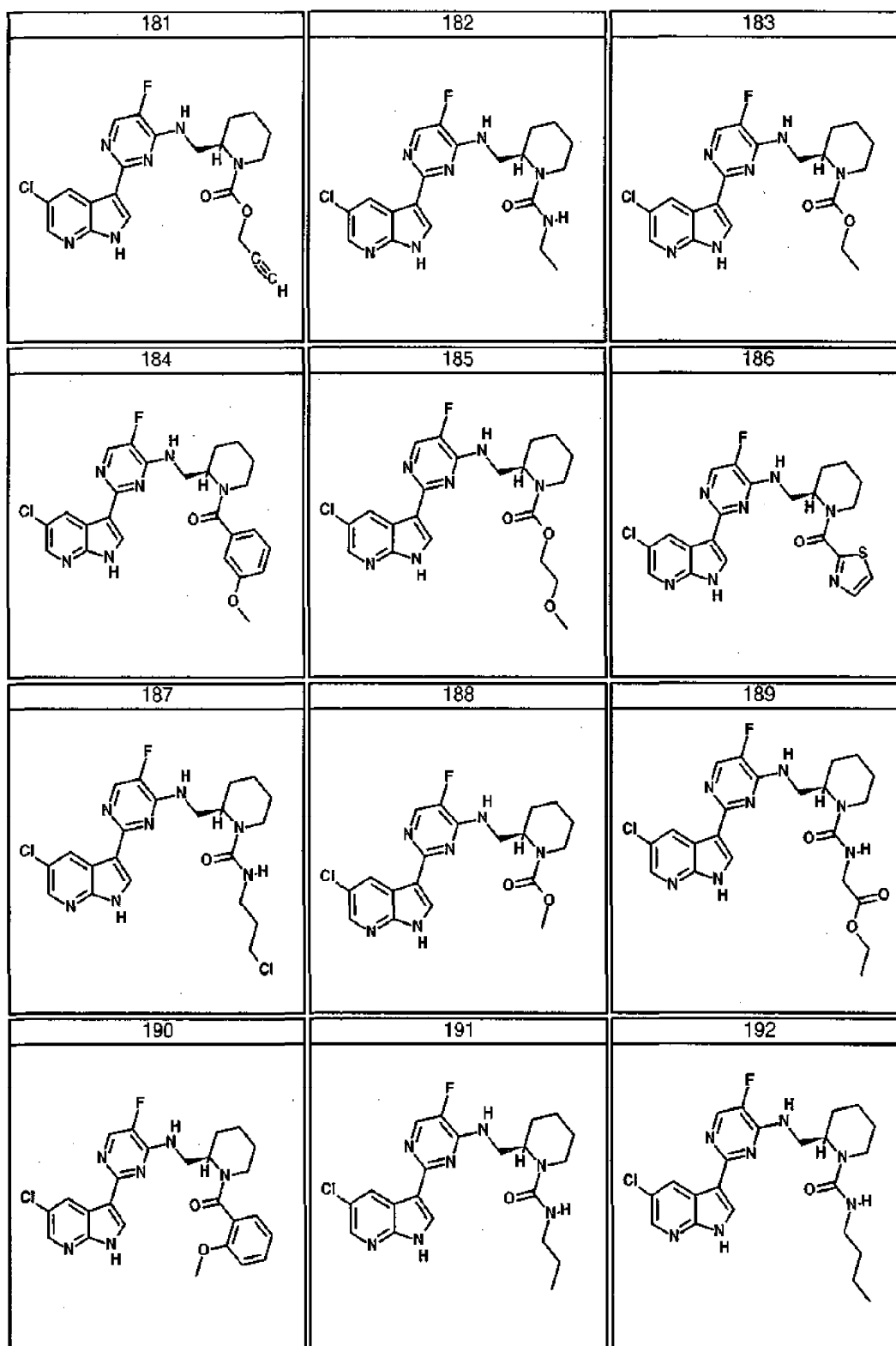
Фиг. 3



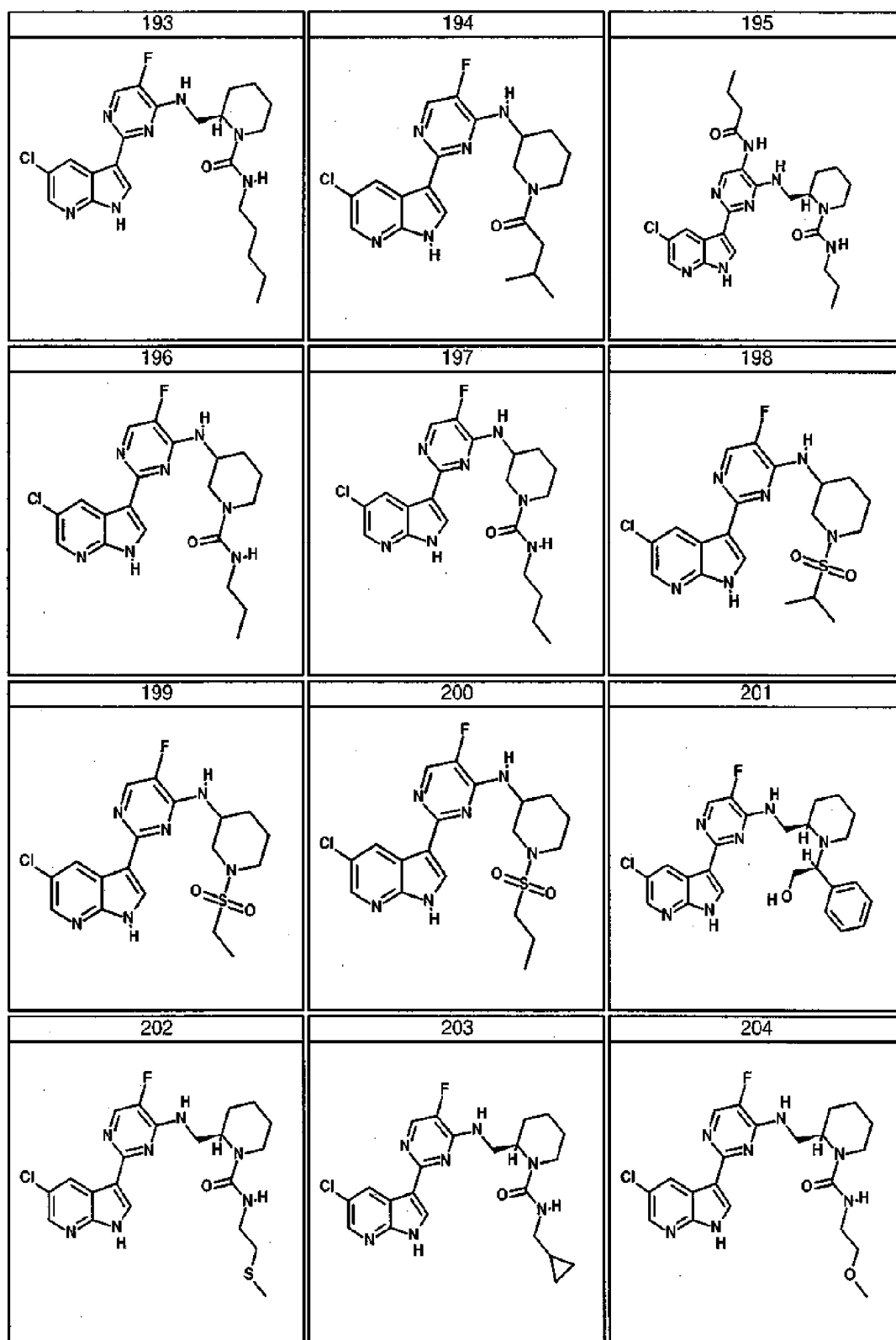
Фиг. 3



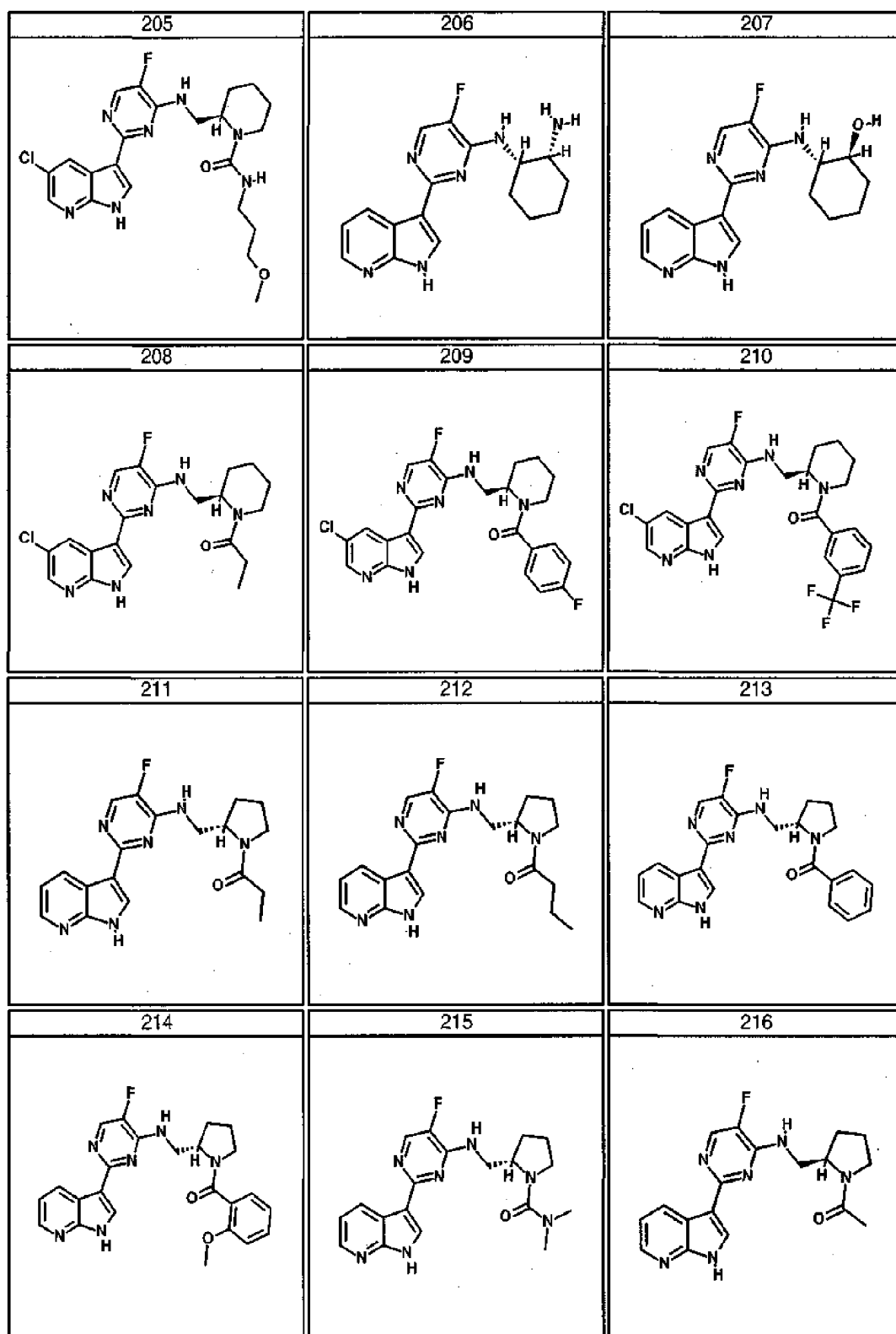
Фиг. 3



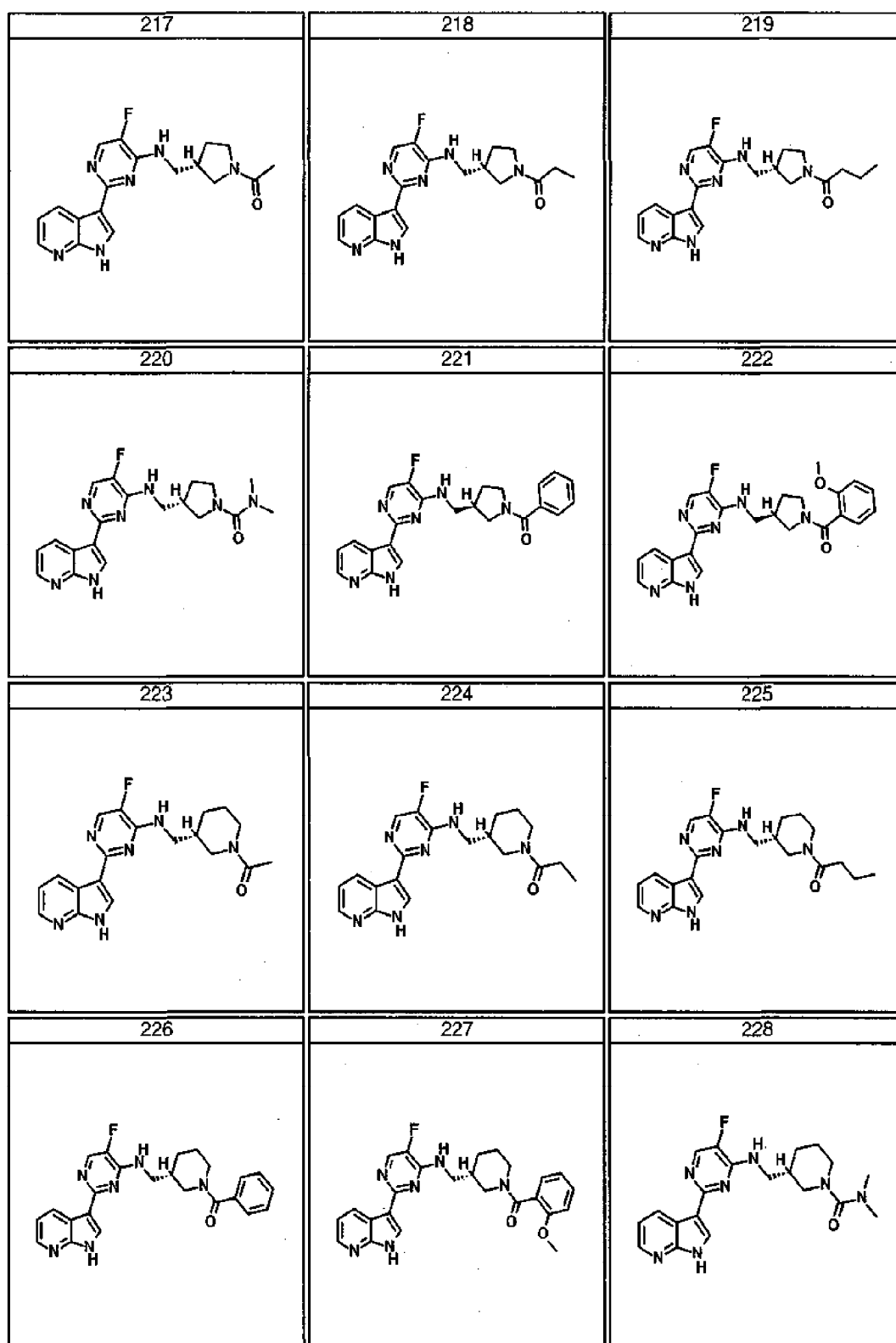
Фиг. 3



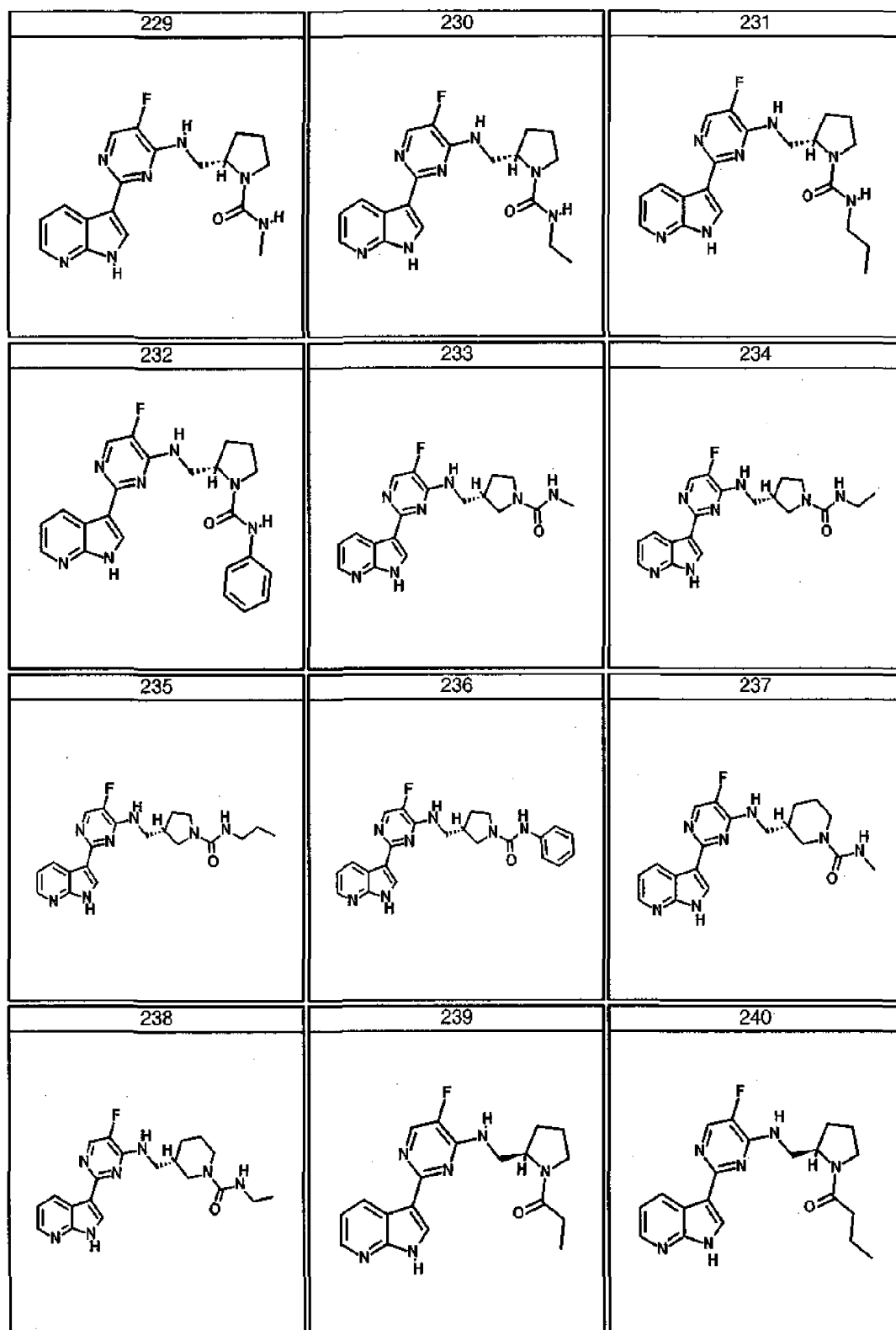
Фиг. 3



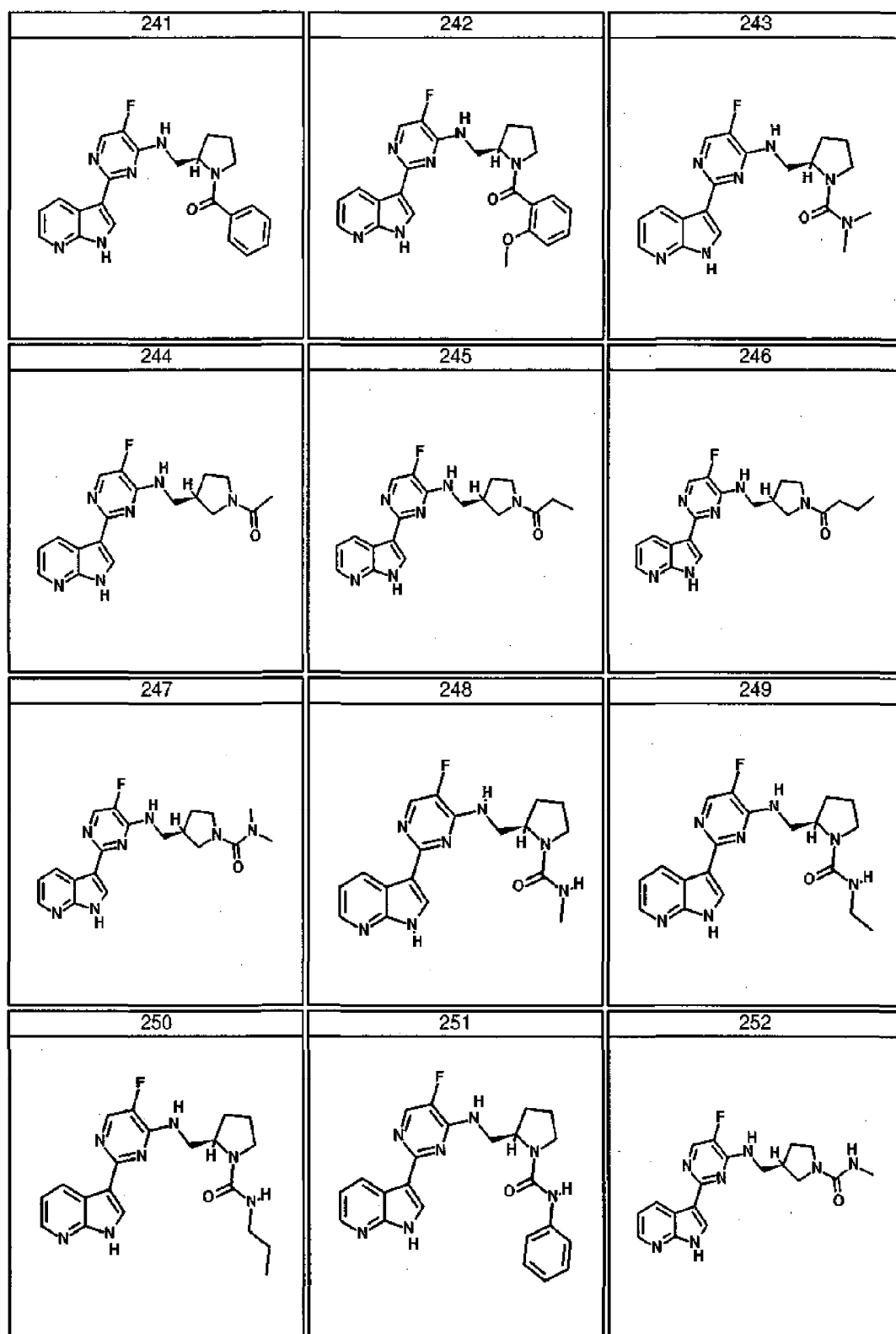
Фиг. 3



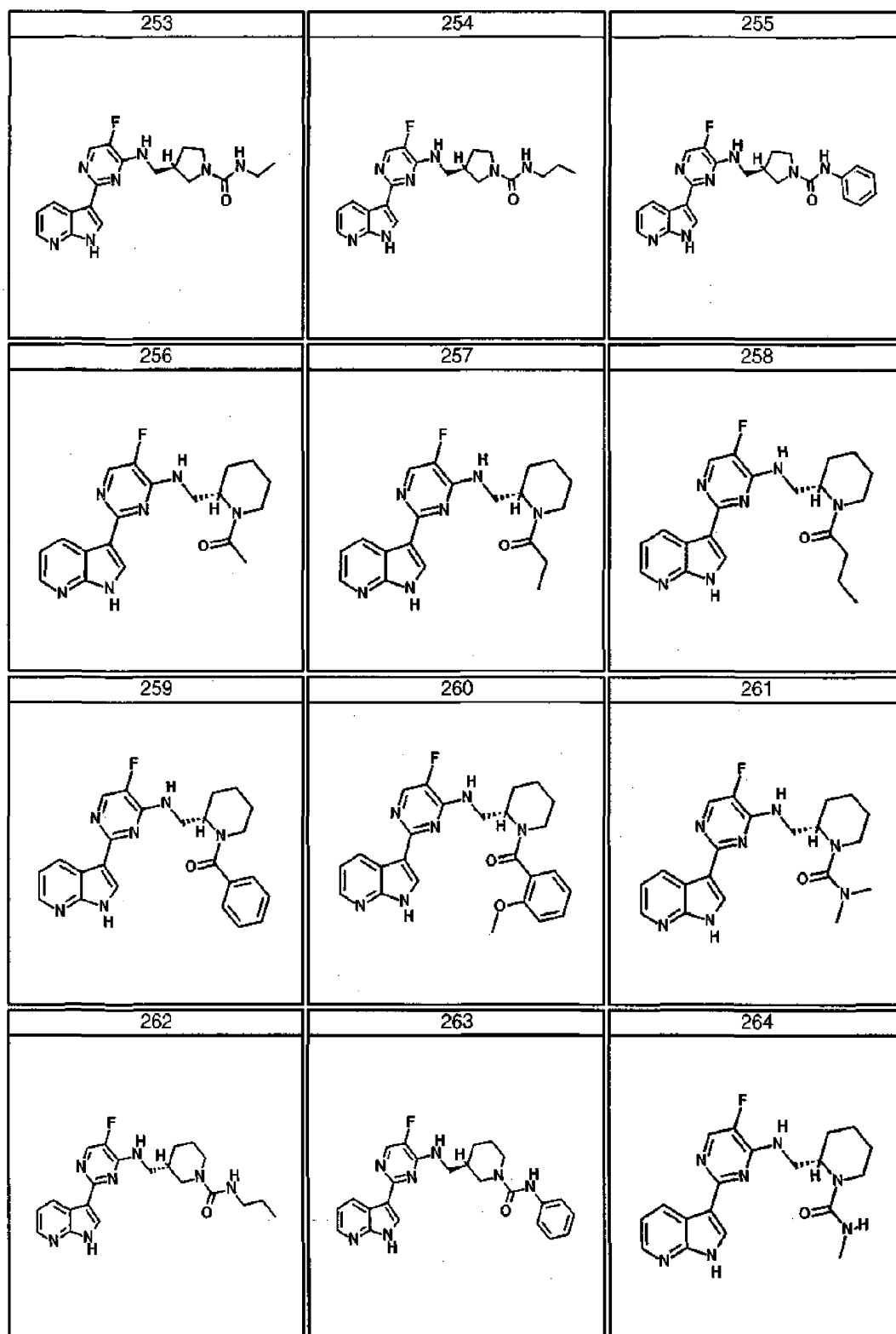
Фиг. 3



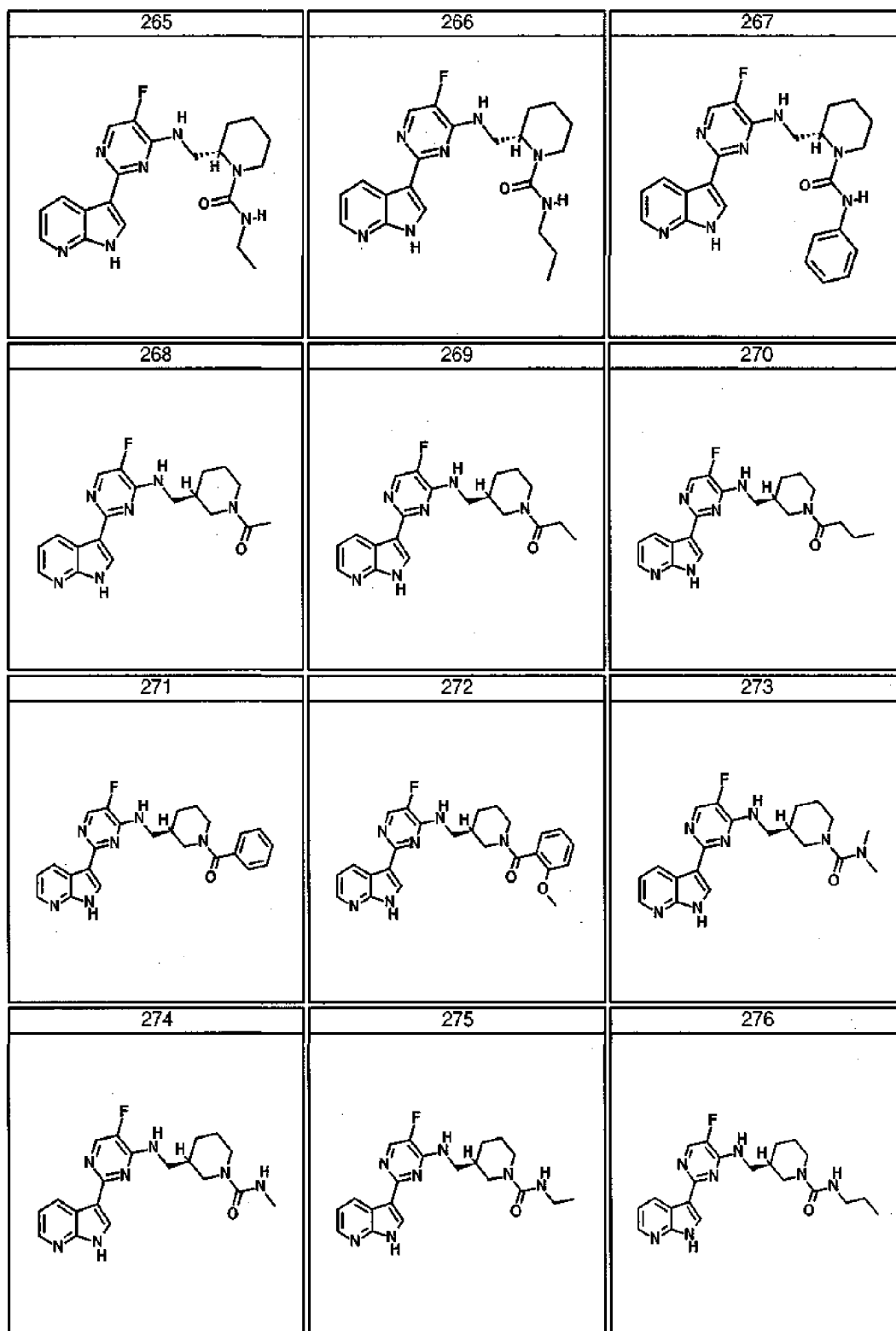
Фиг. 3



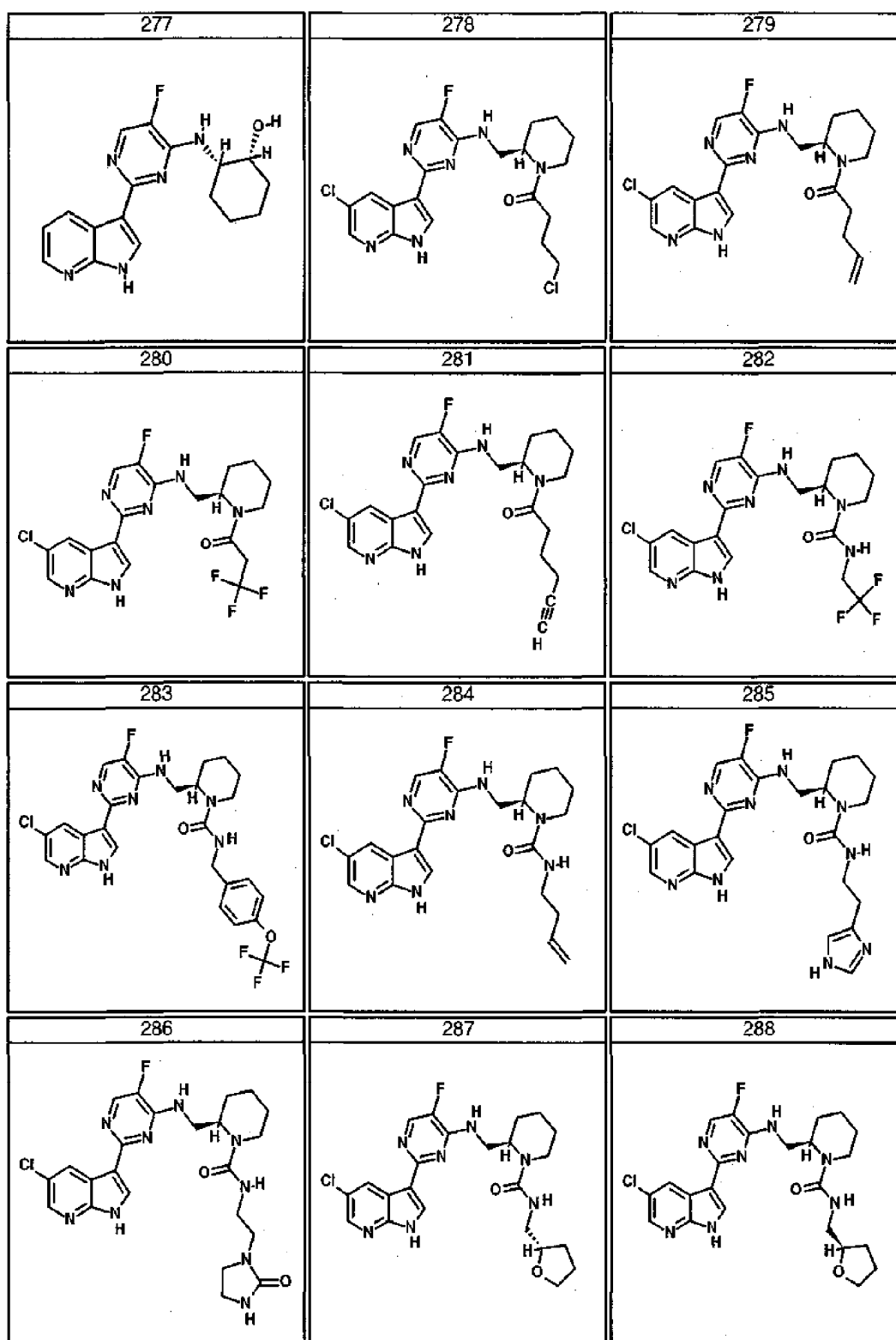
Фиг. 3



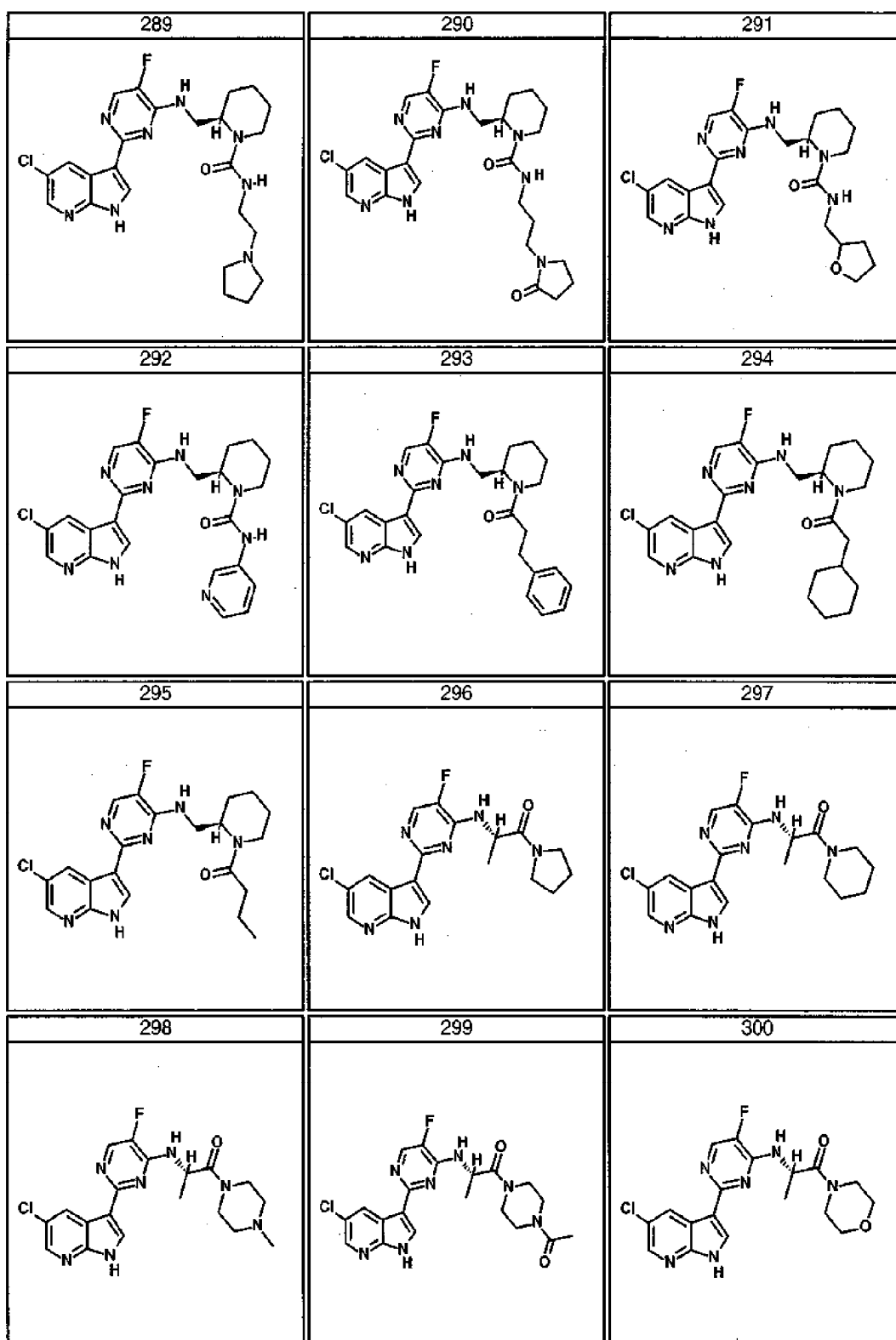
Фиг. 3



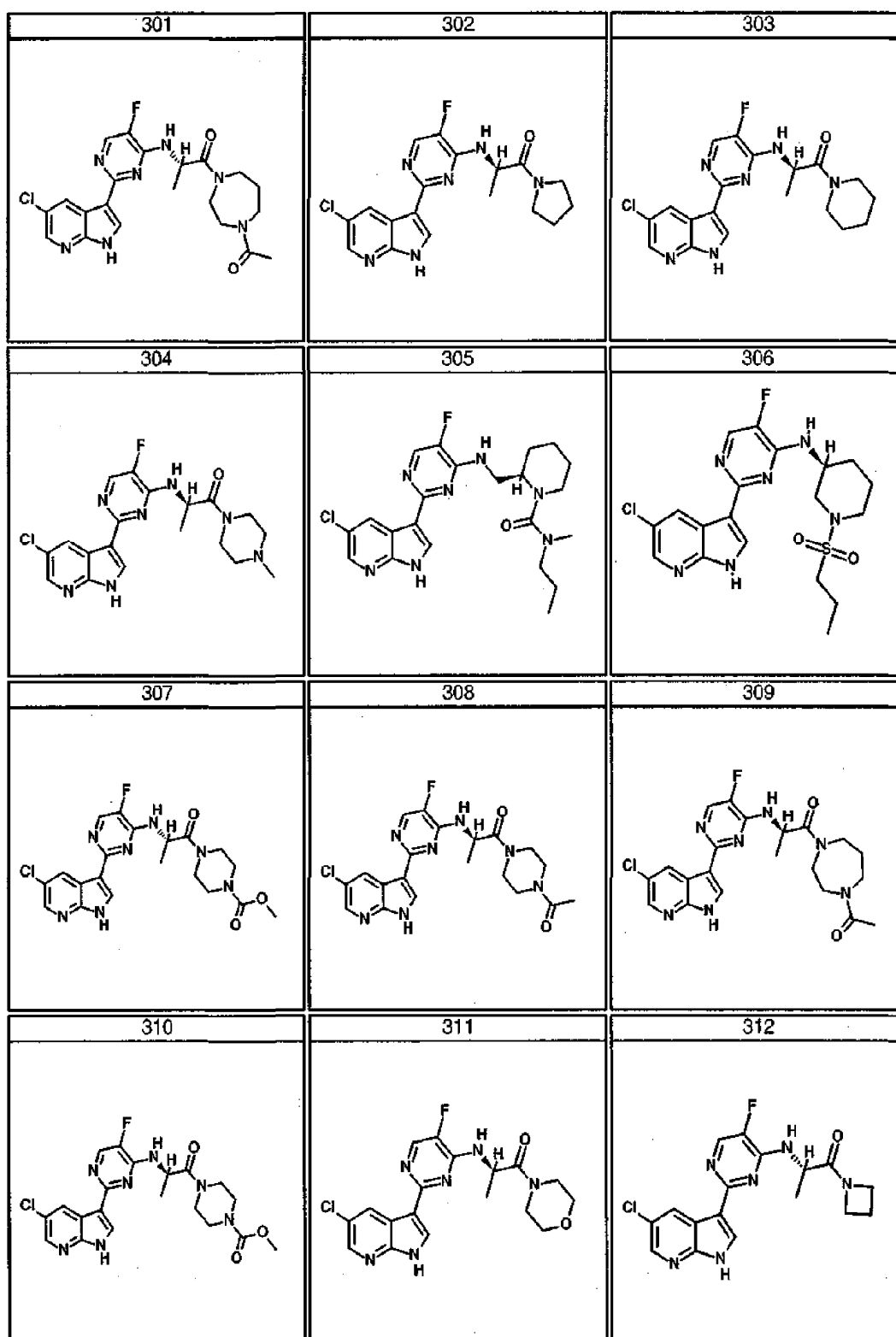
Фиг. 3



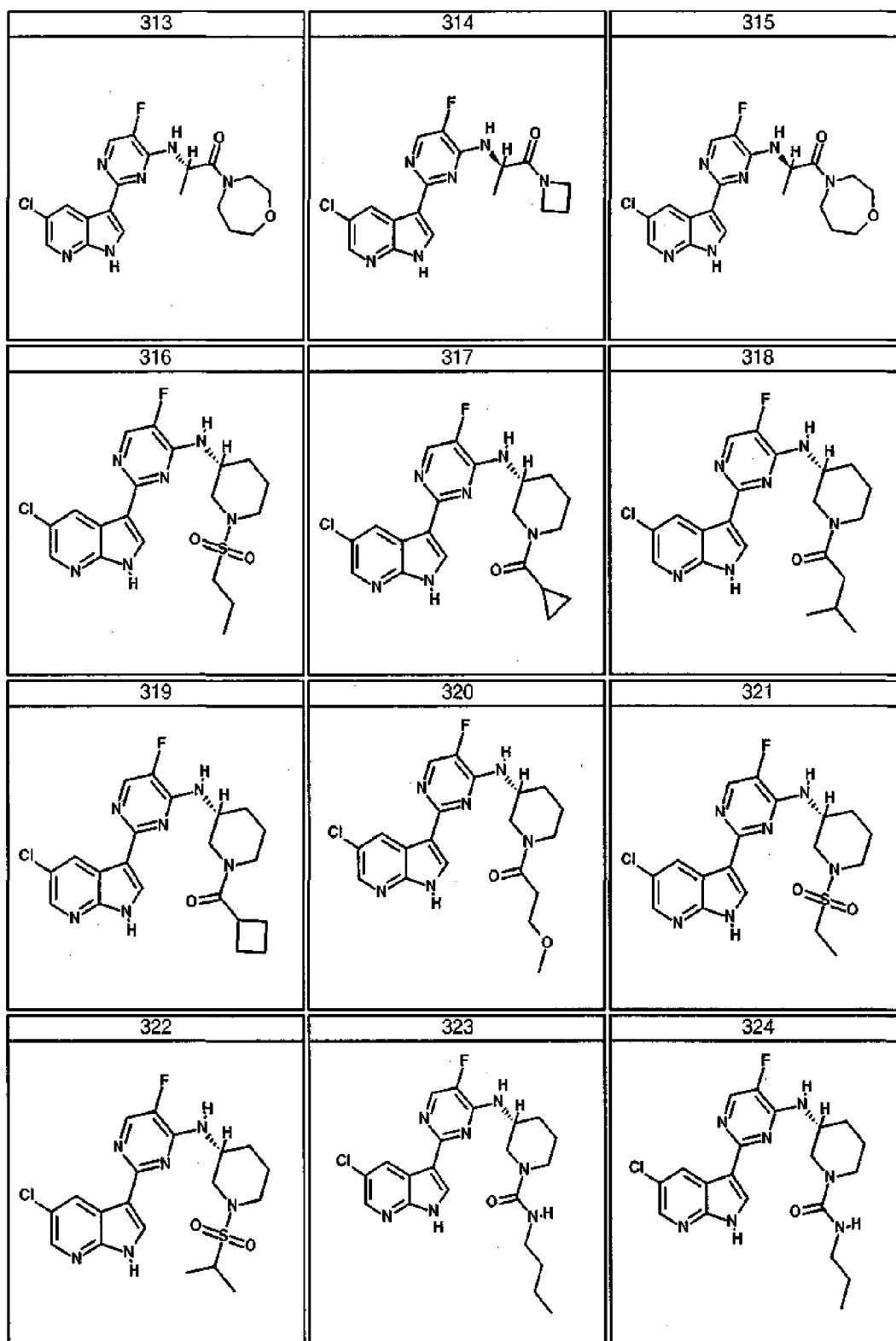
Фиг. 3



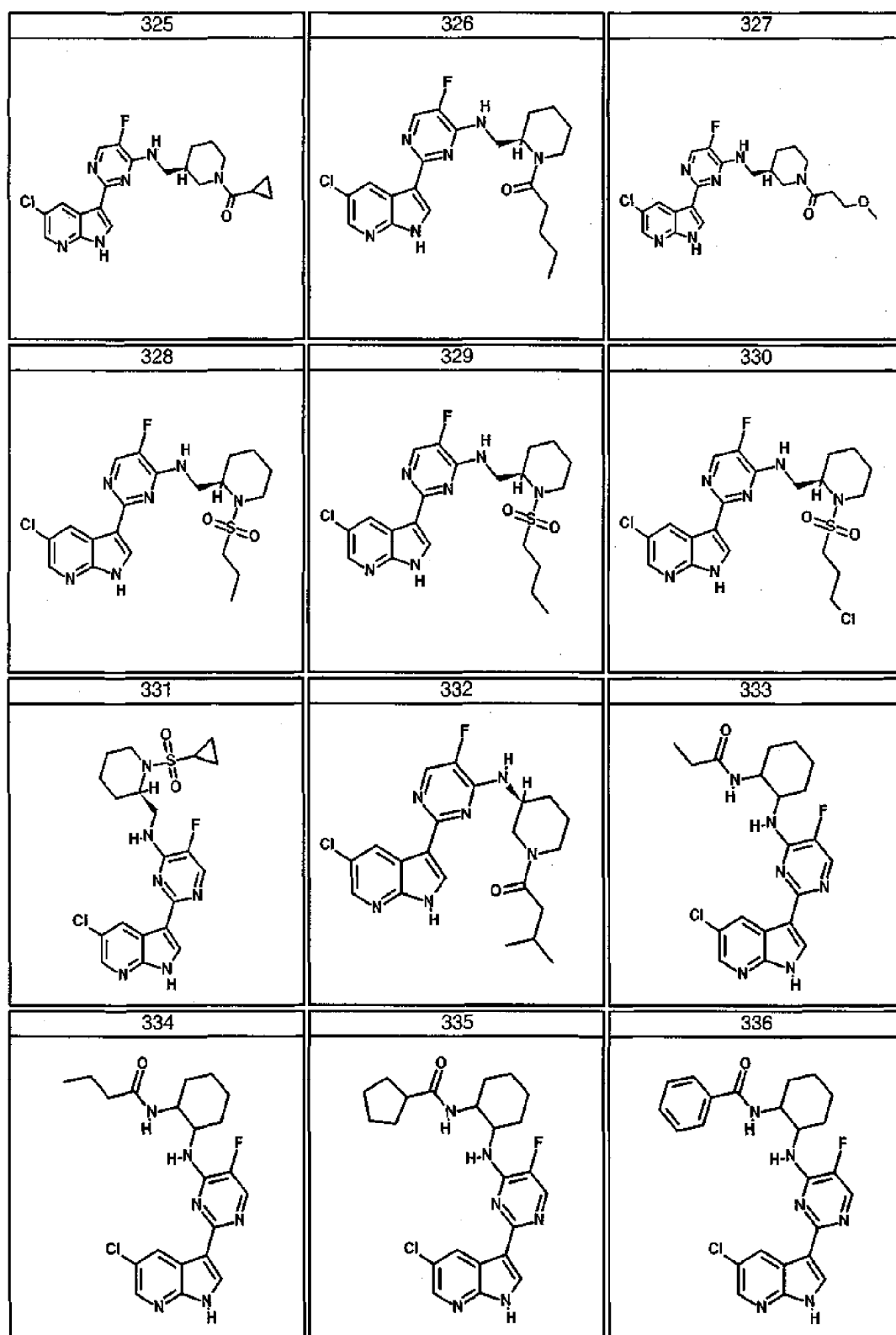
Фиг. 3



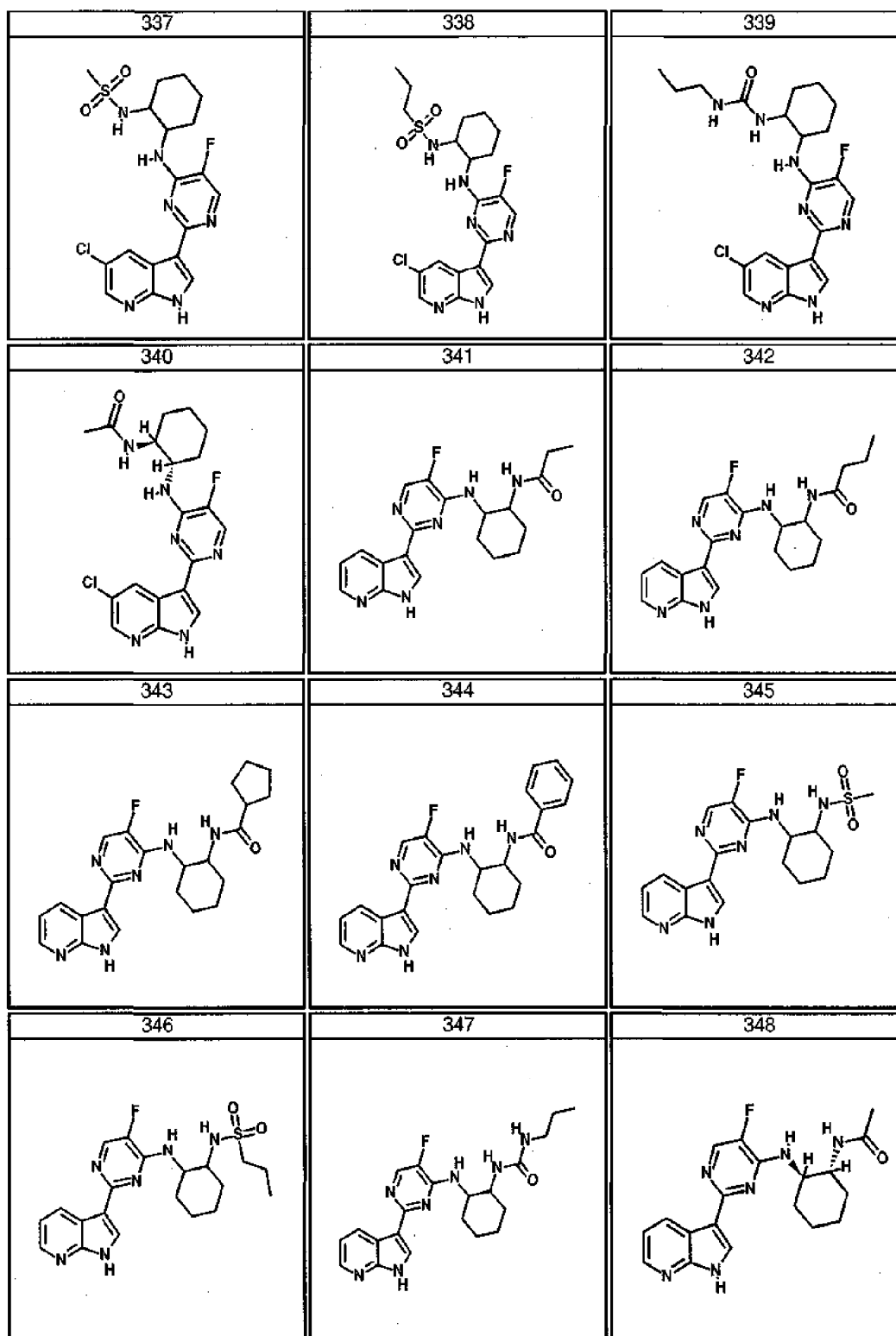
Фиг. 3



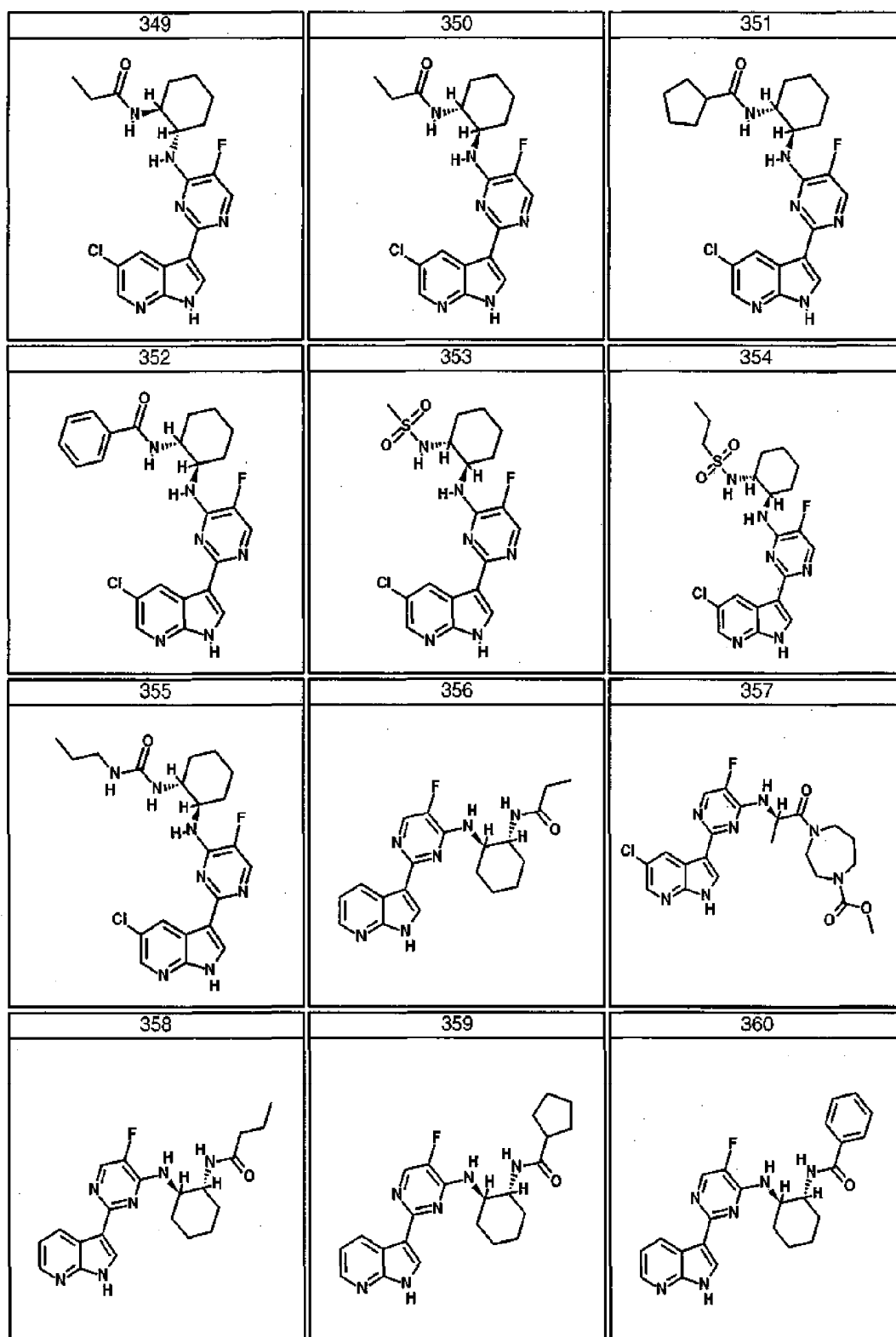
Фиг. 3



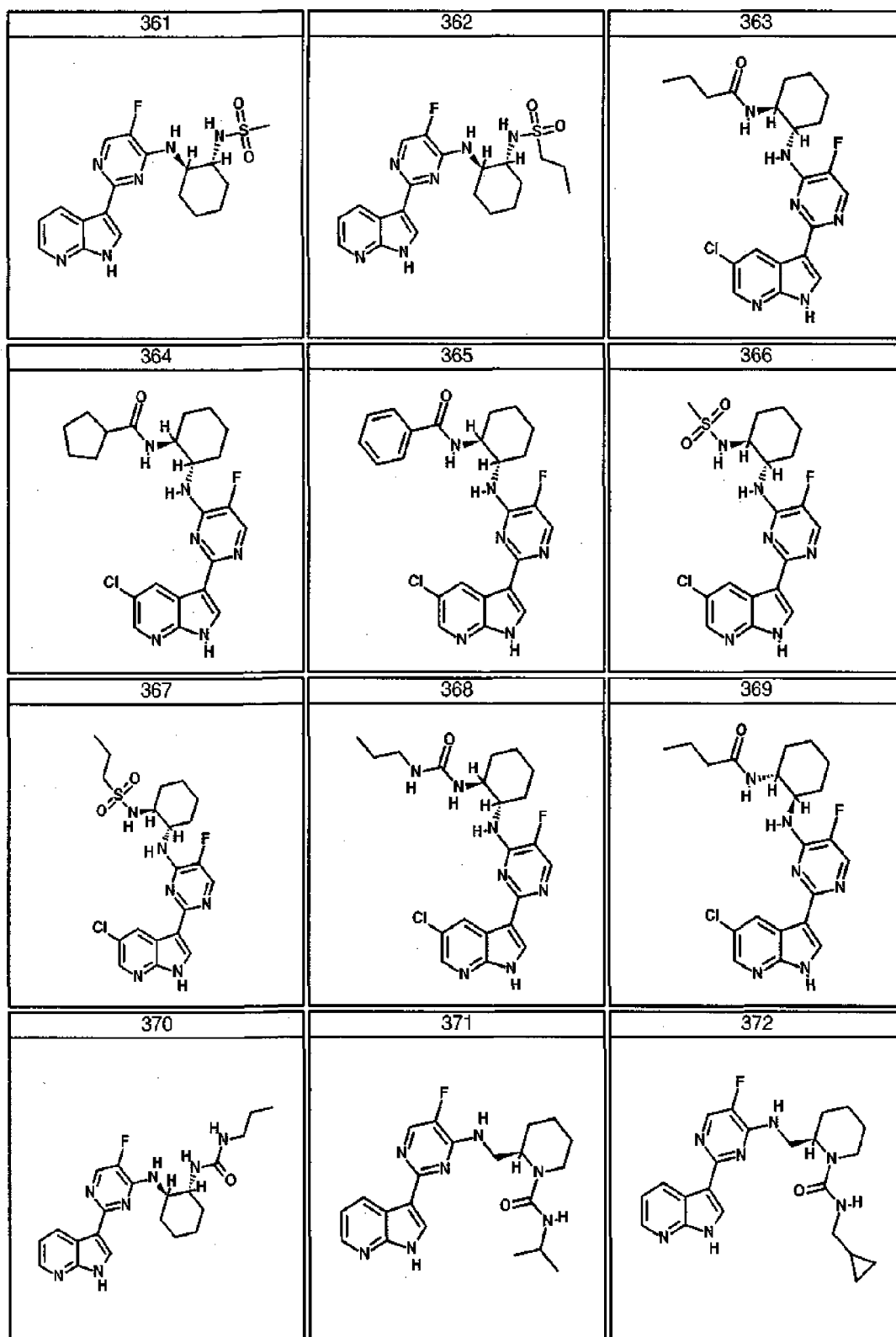
Фиг. 3



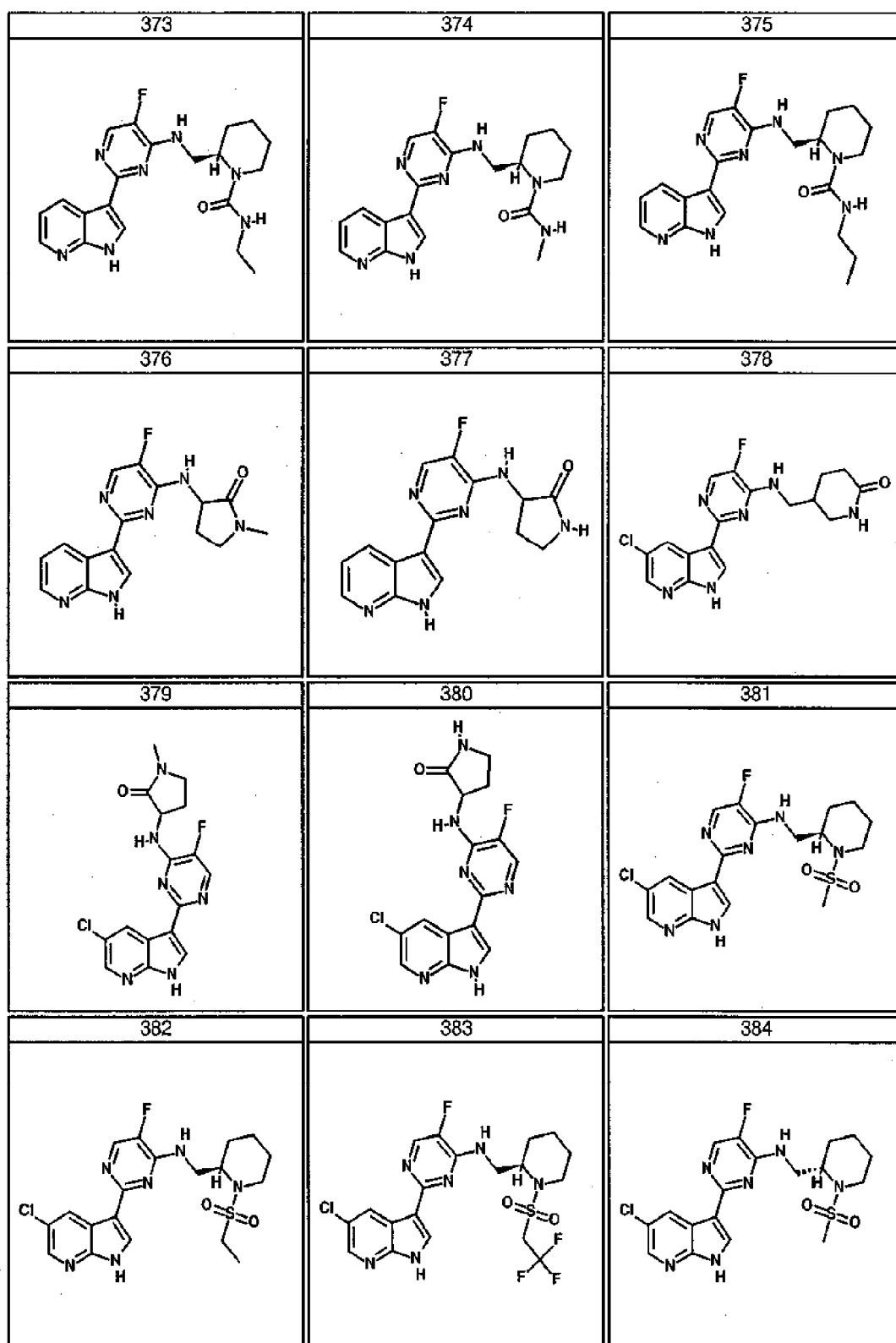
Фиг. 3



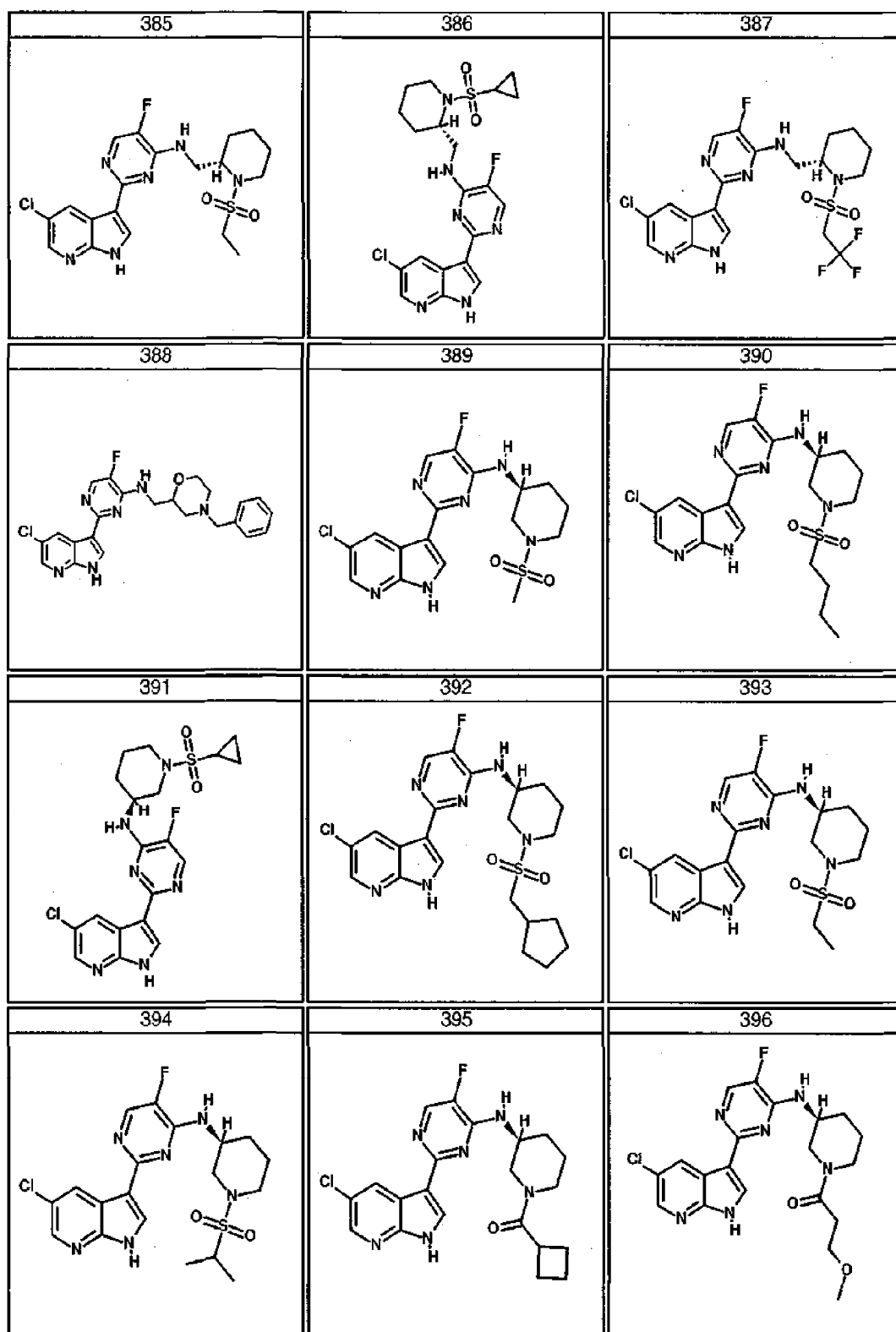
Фиг. 3



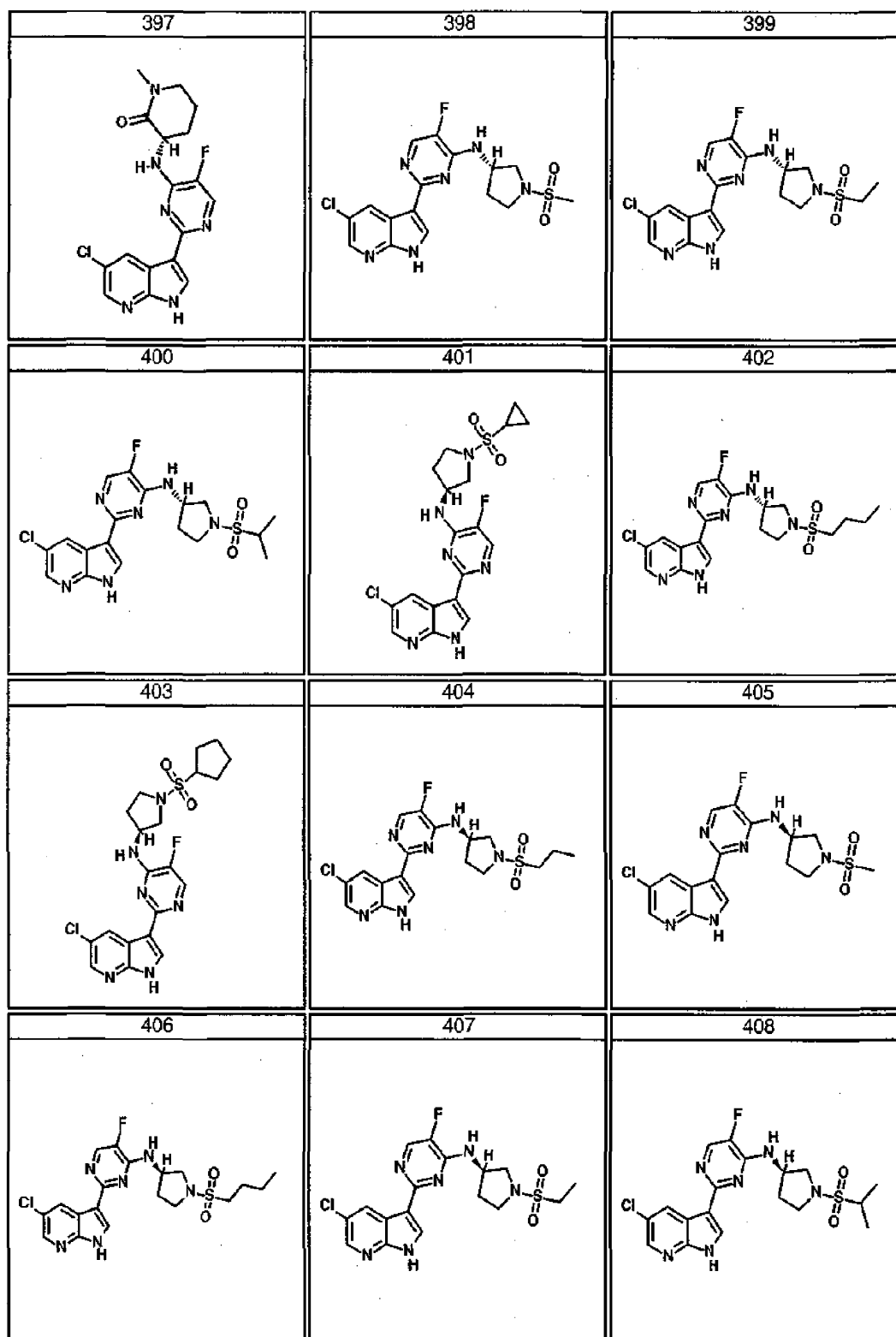
Фиг. 3



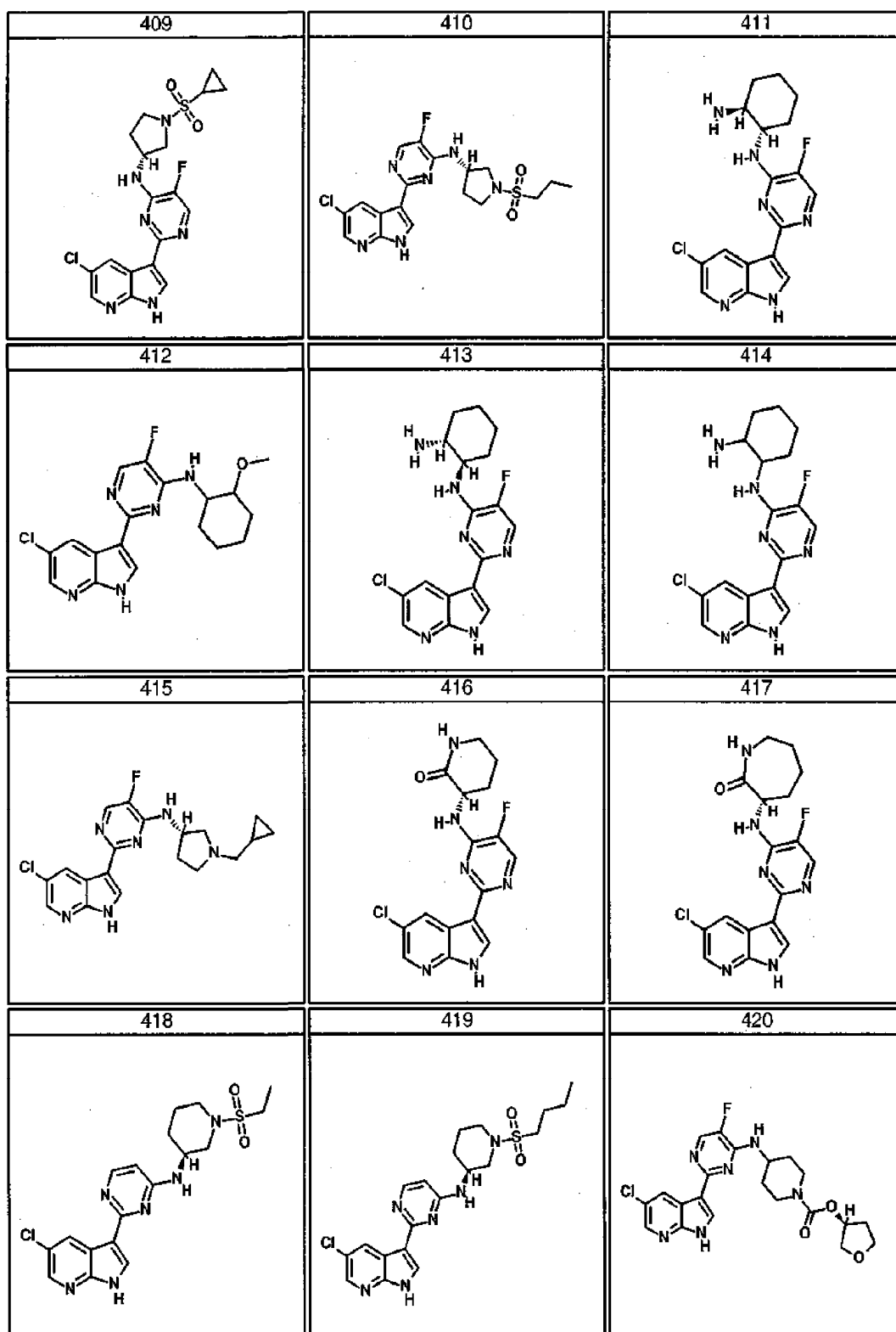
Фиг. 3



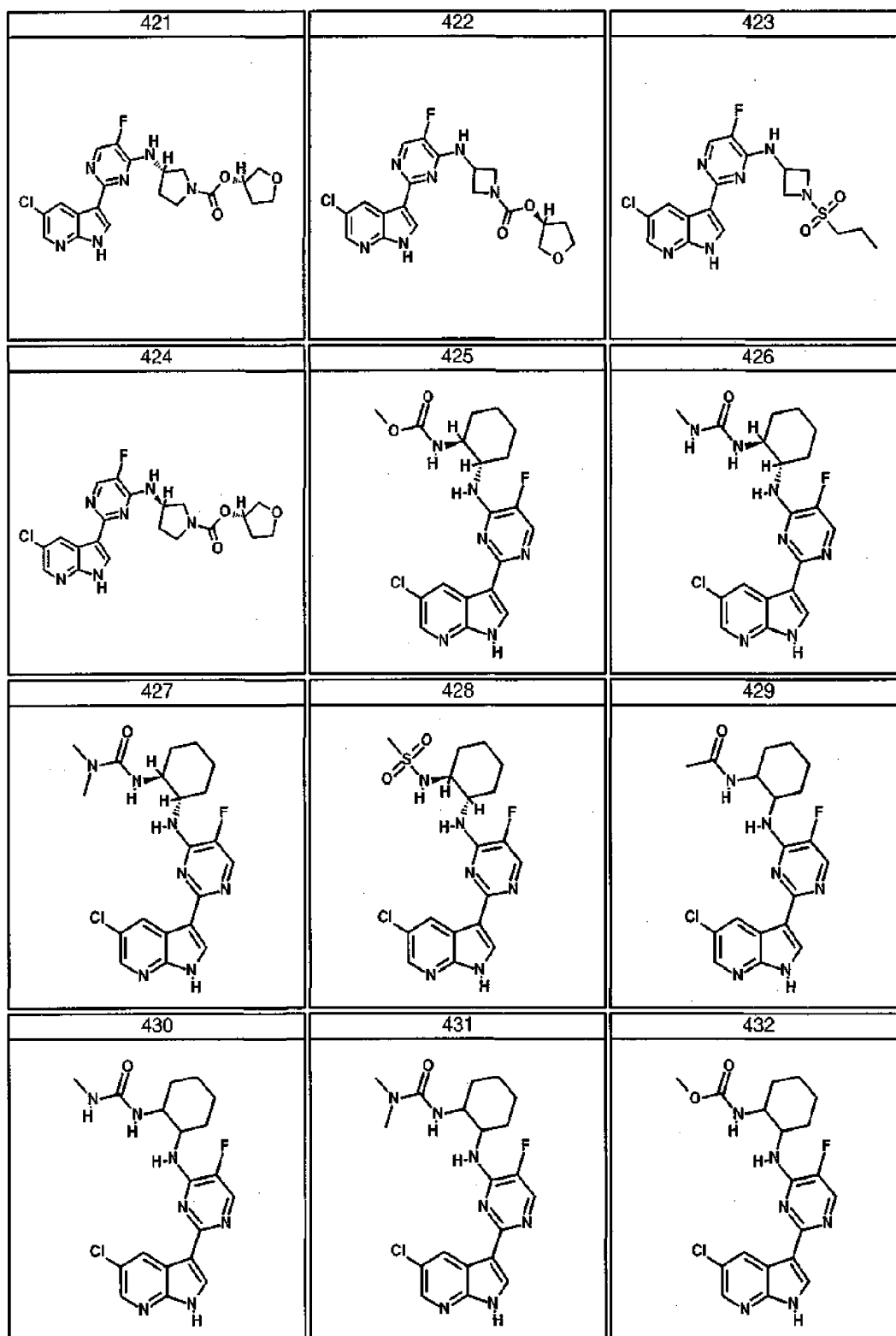
Фиг. 3



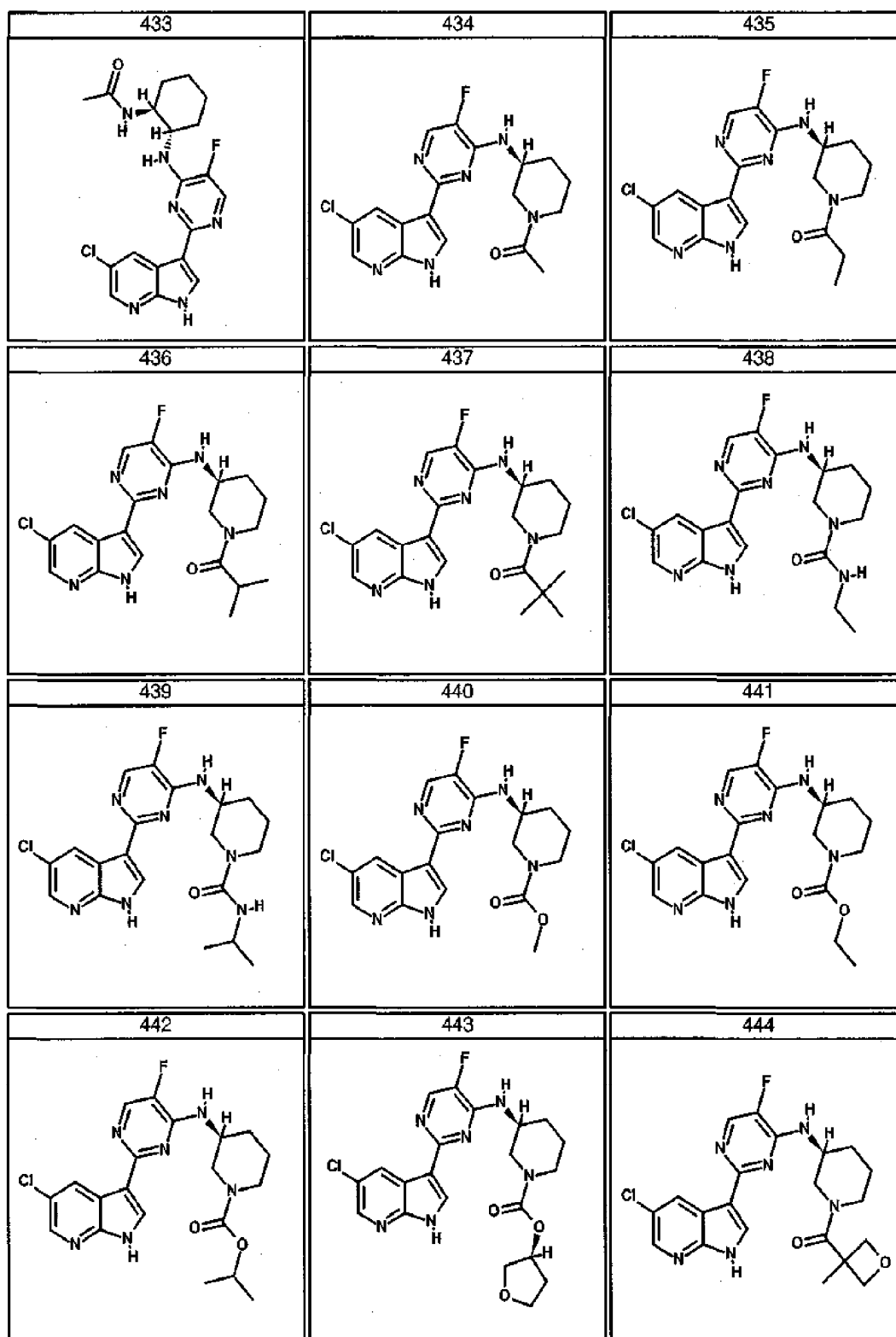
Фиг. 3



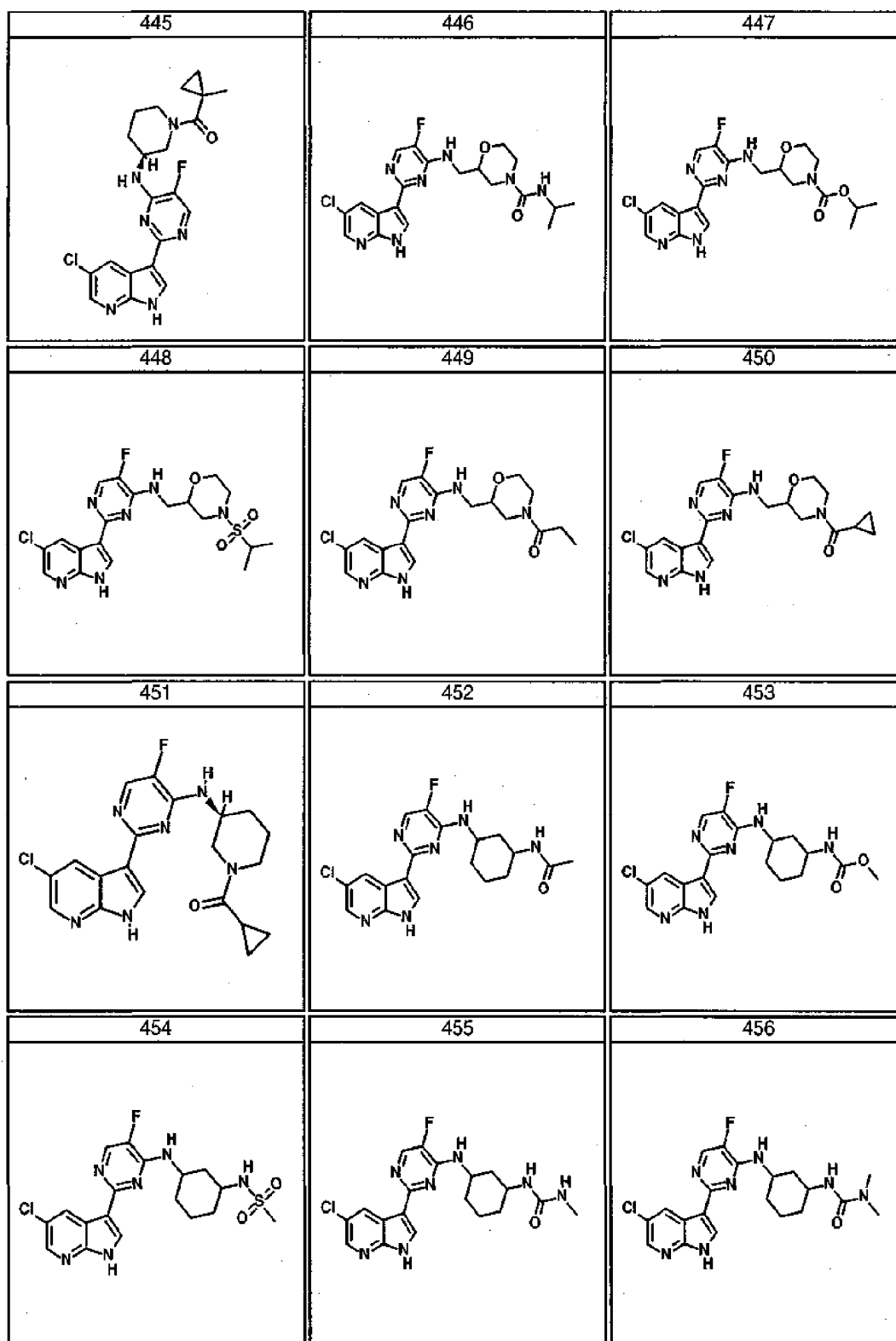
Фиг. 3



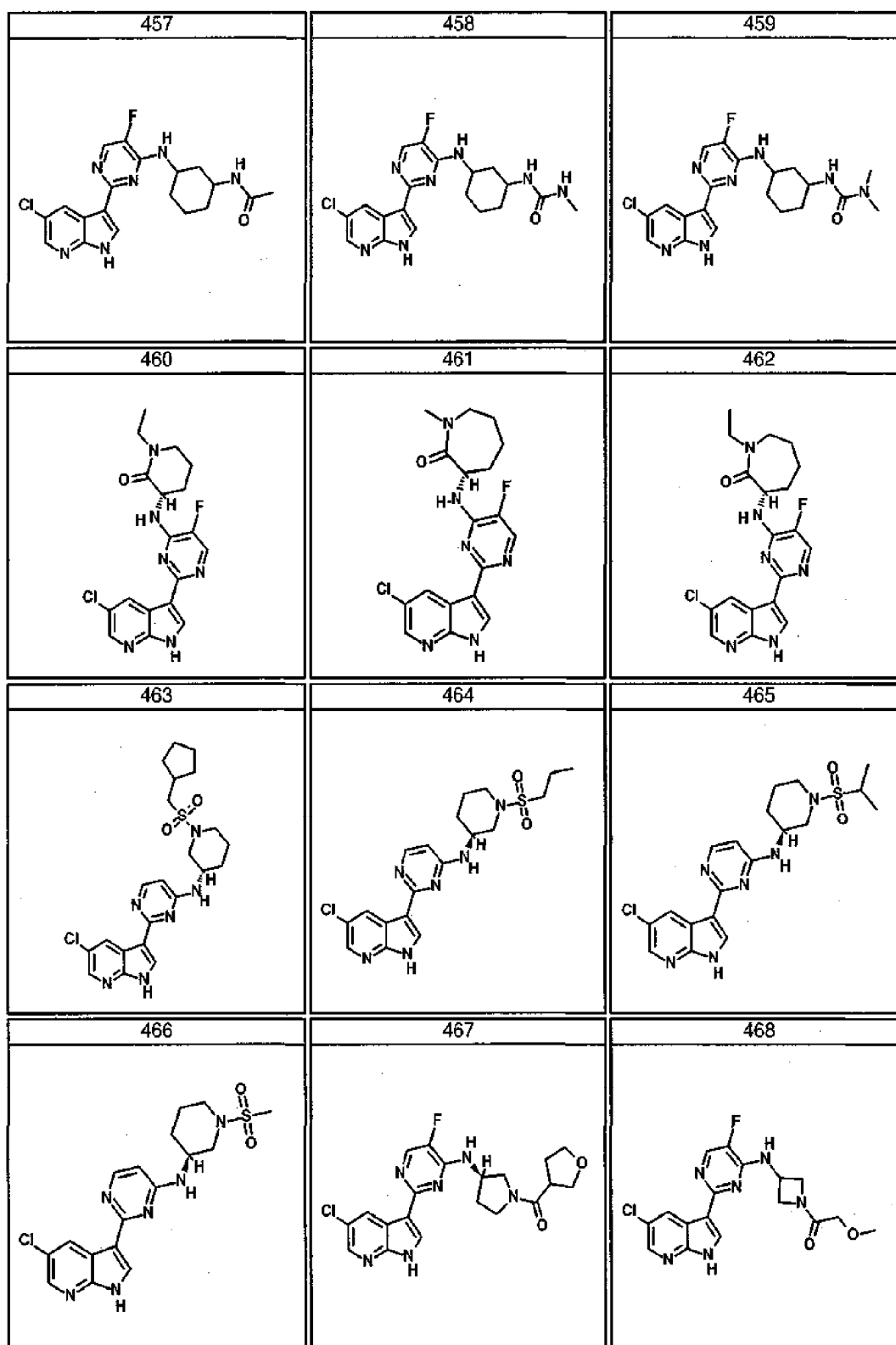
Фиг. 3



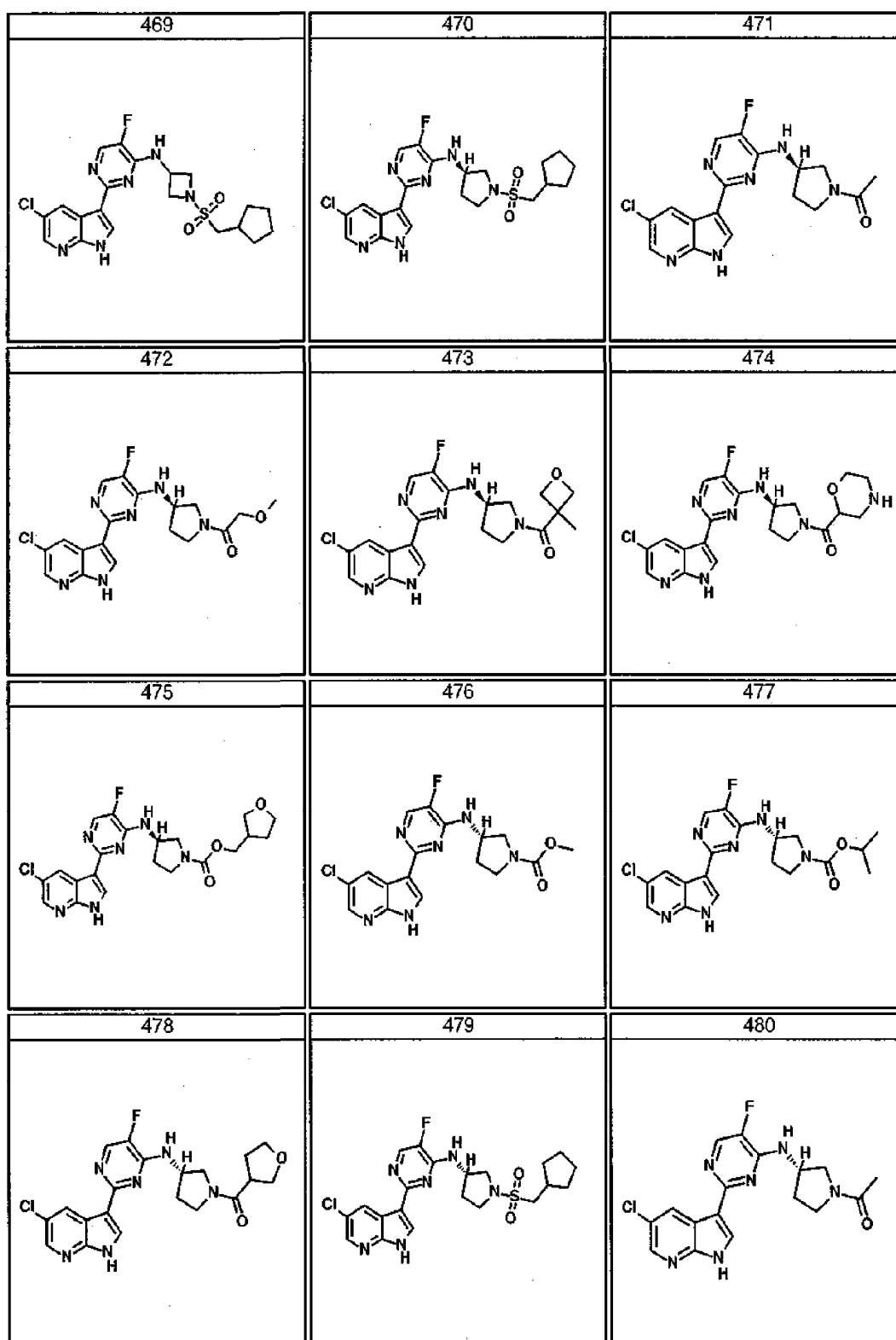
Фиг. 3



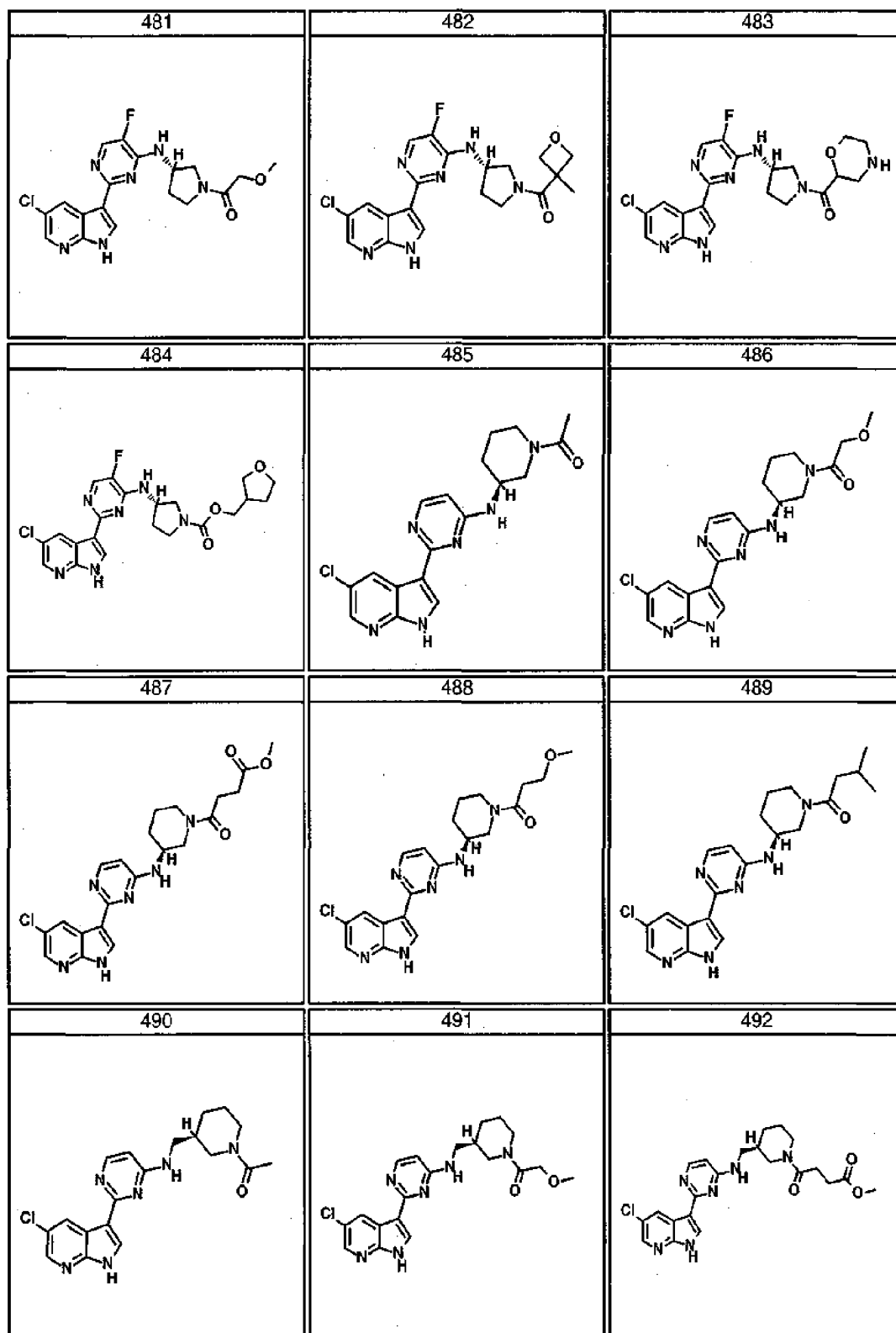
Фиг. 3



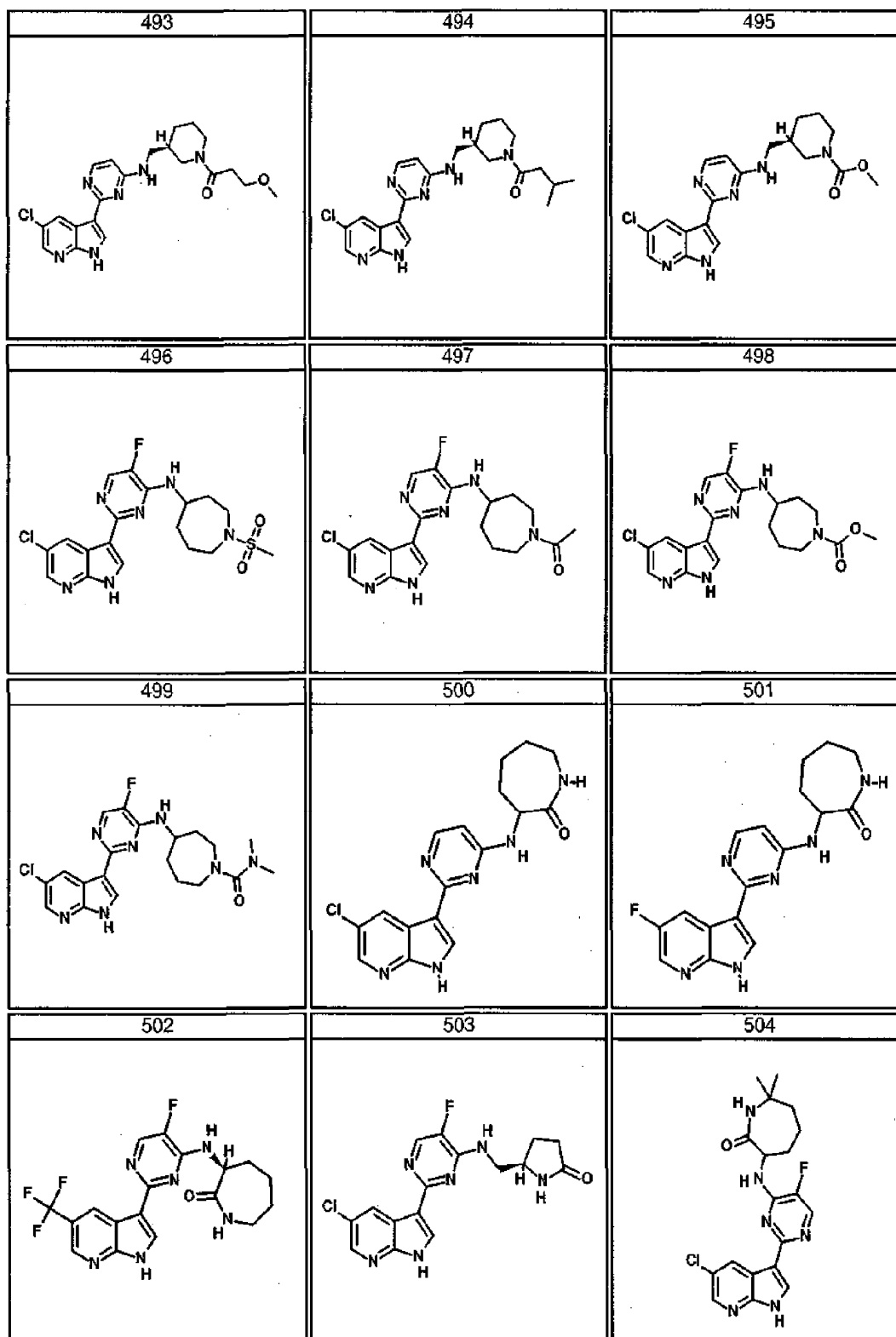
Фиг. 3



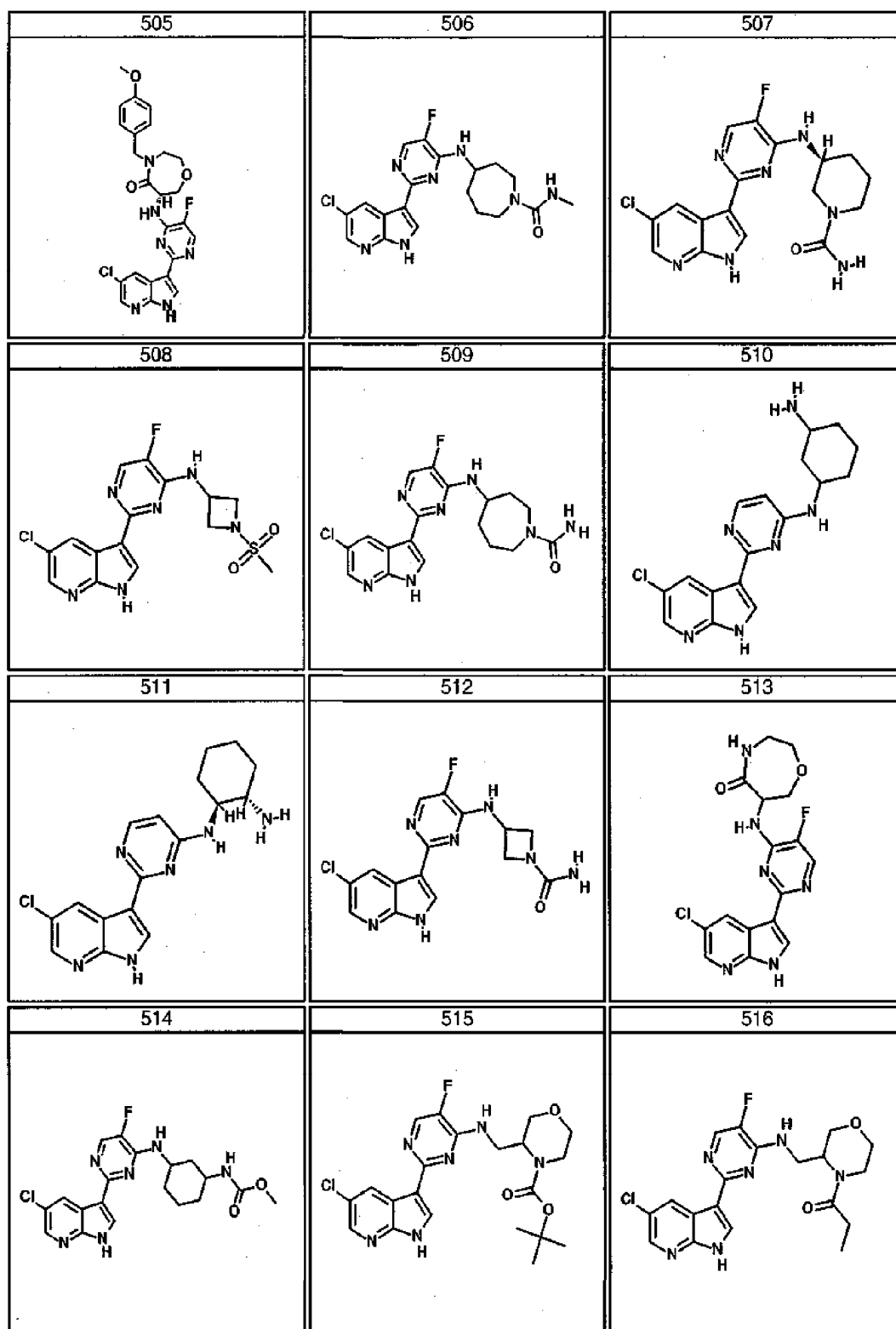
Фиг. 3



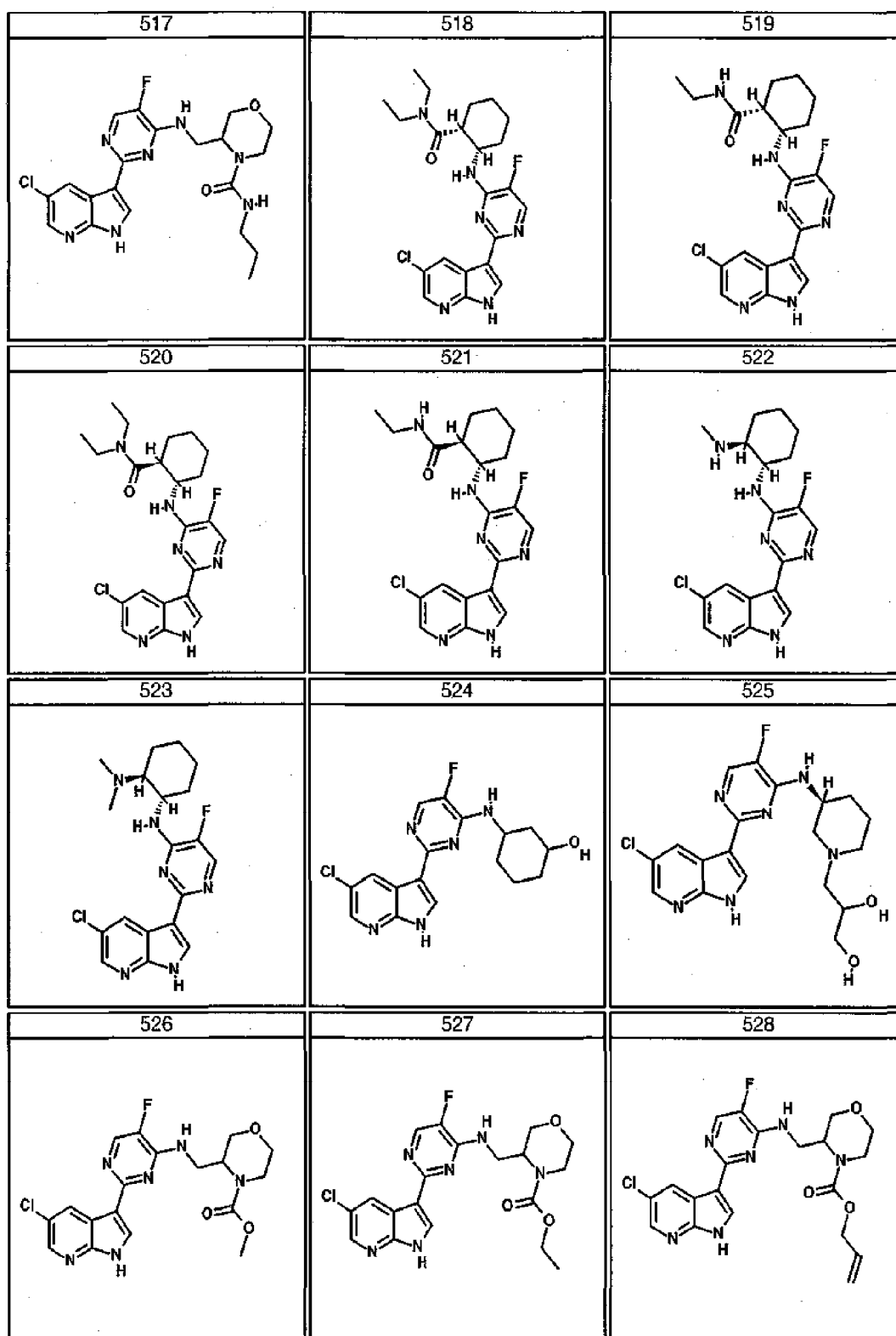
Фиг. 3



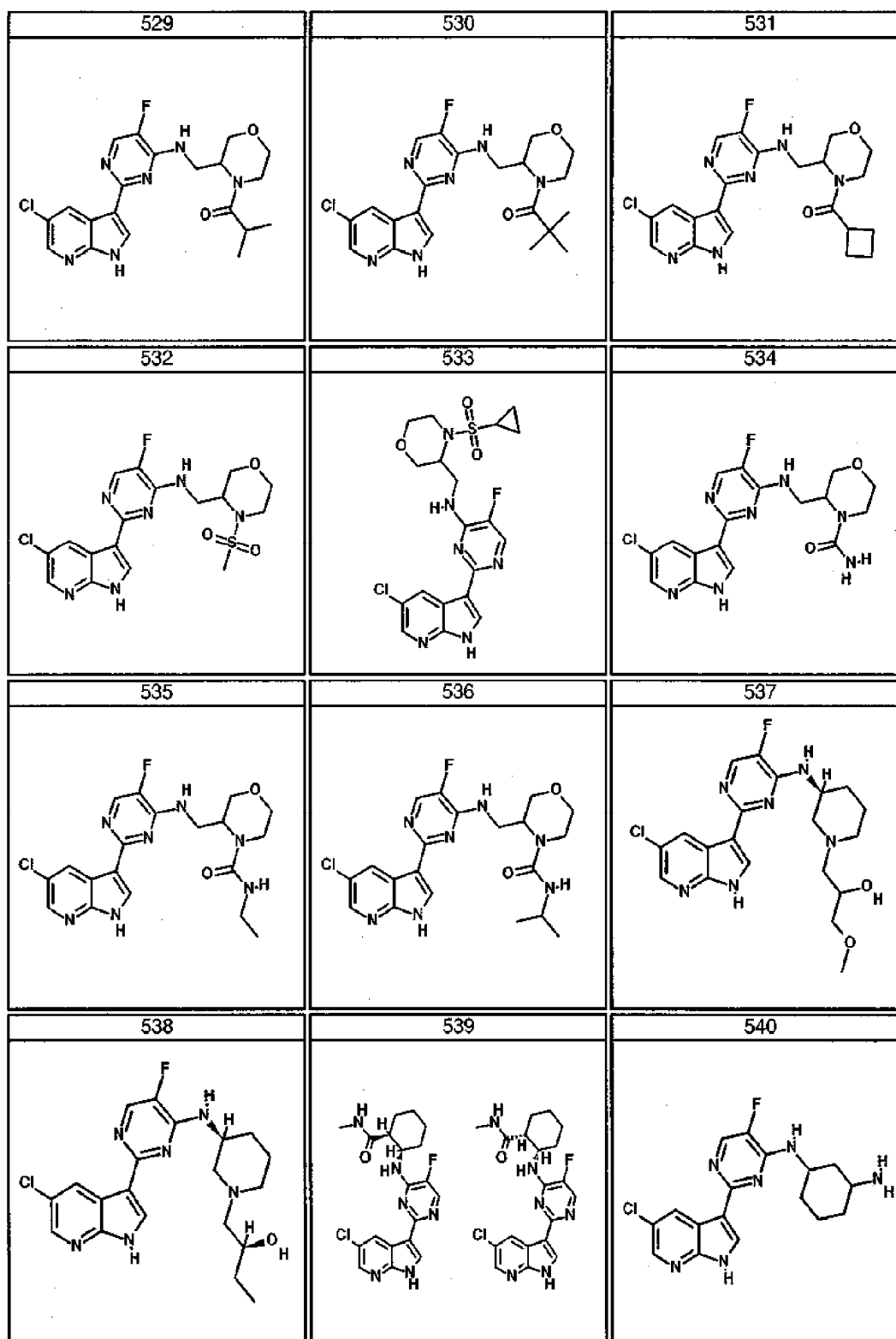
Фиг. 3



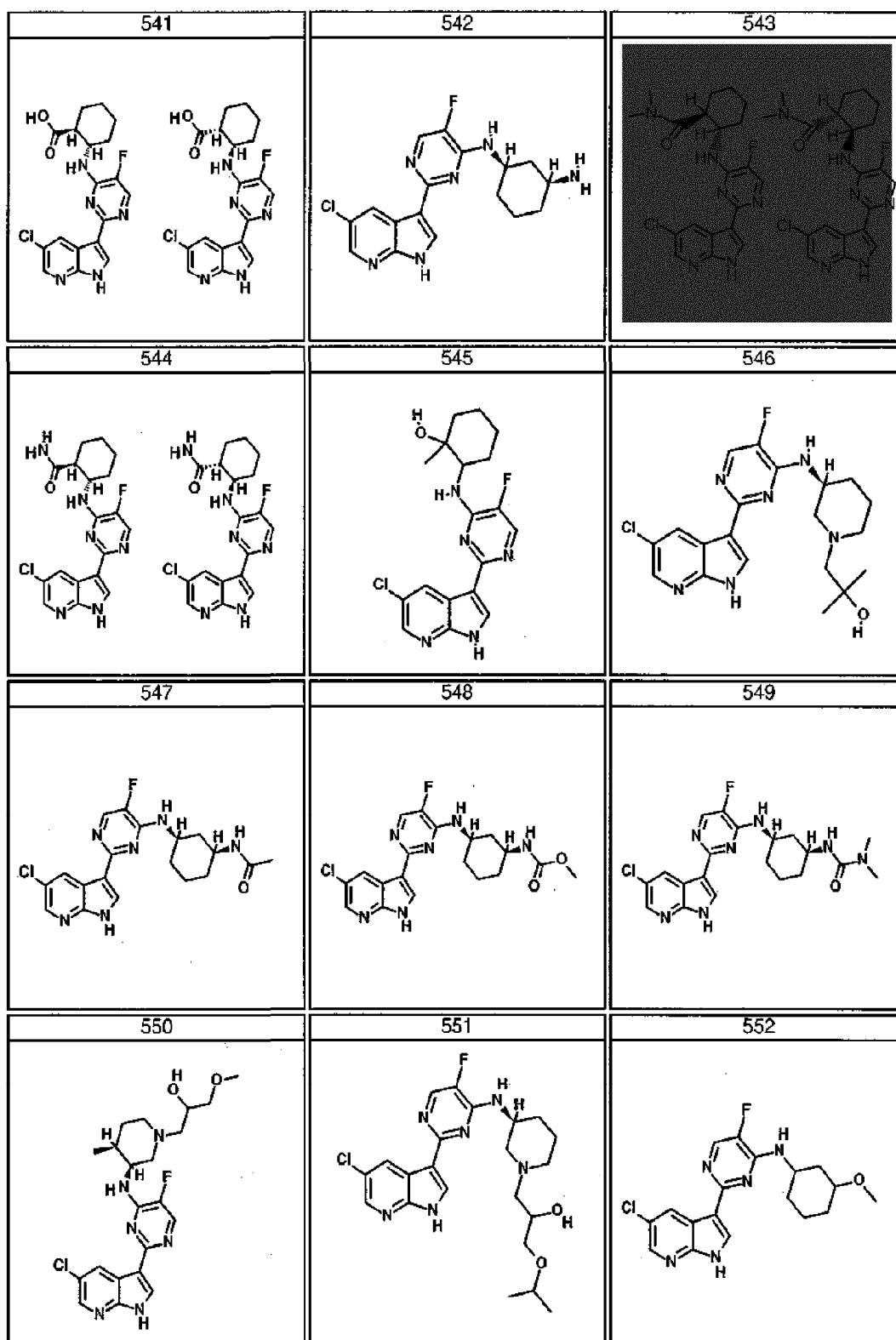
Фиг. 3



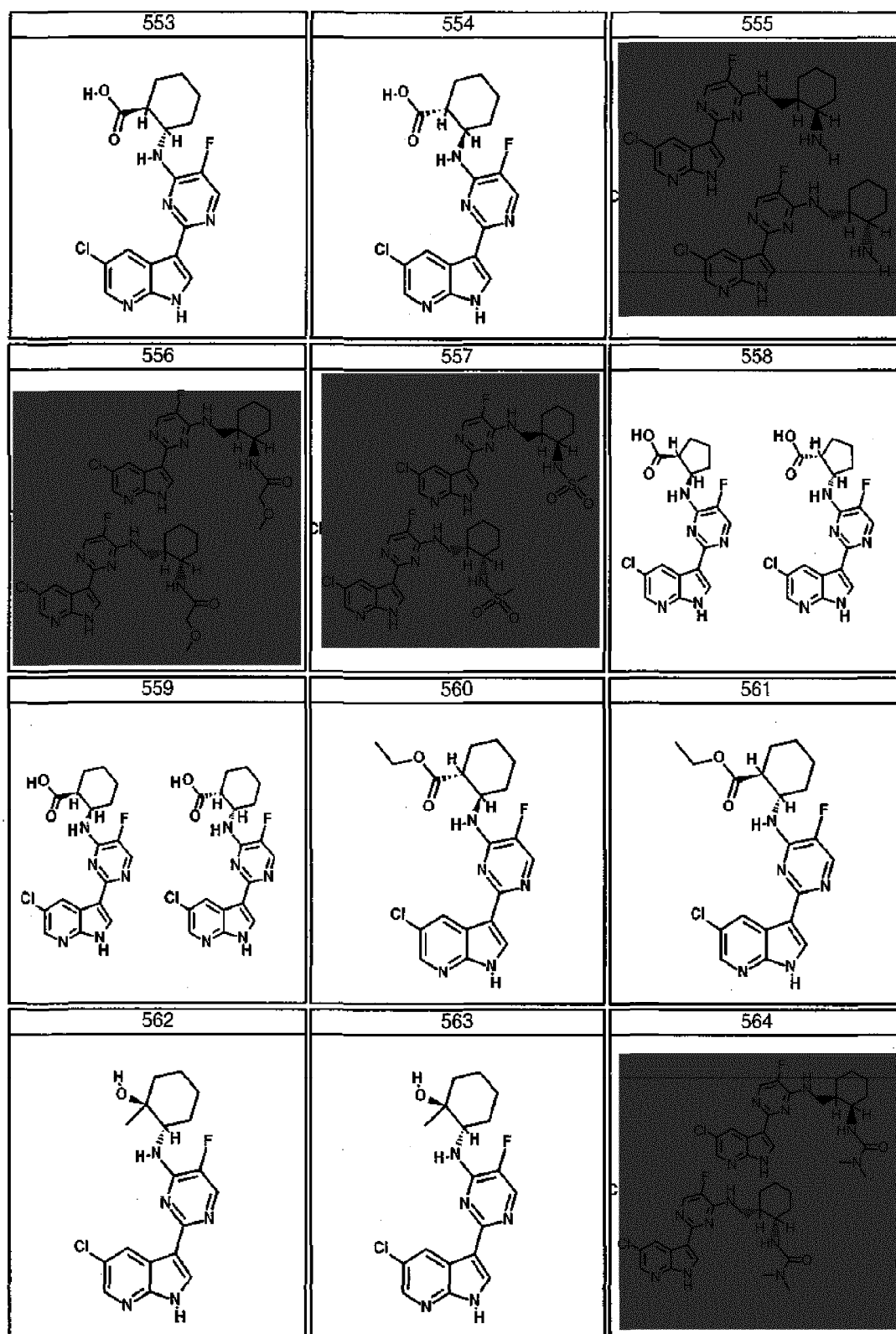
Фиг. 3



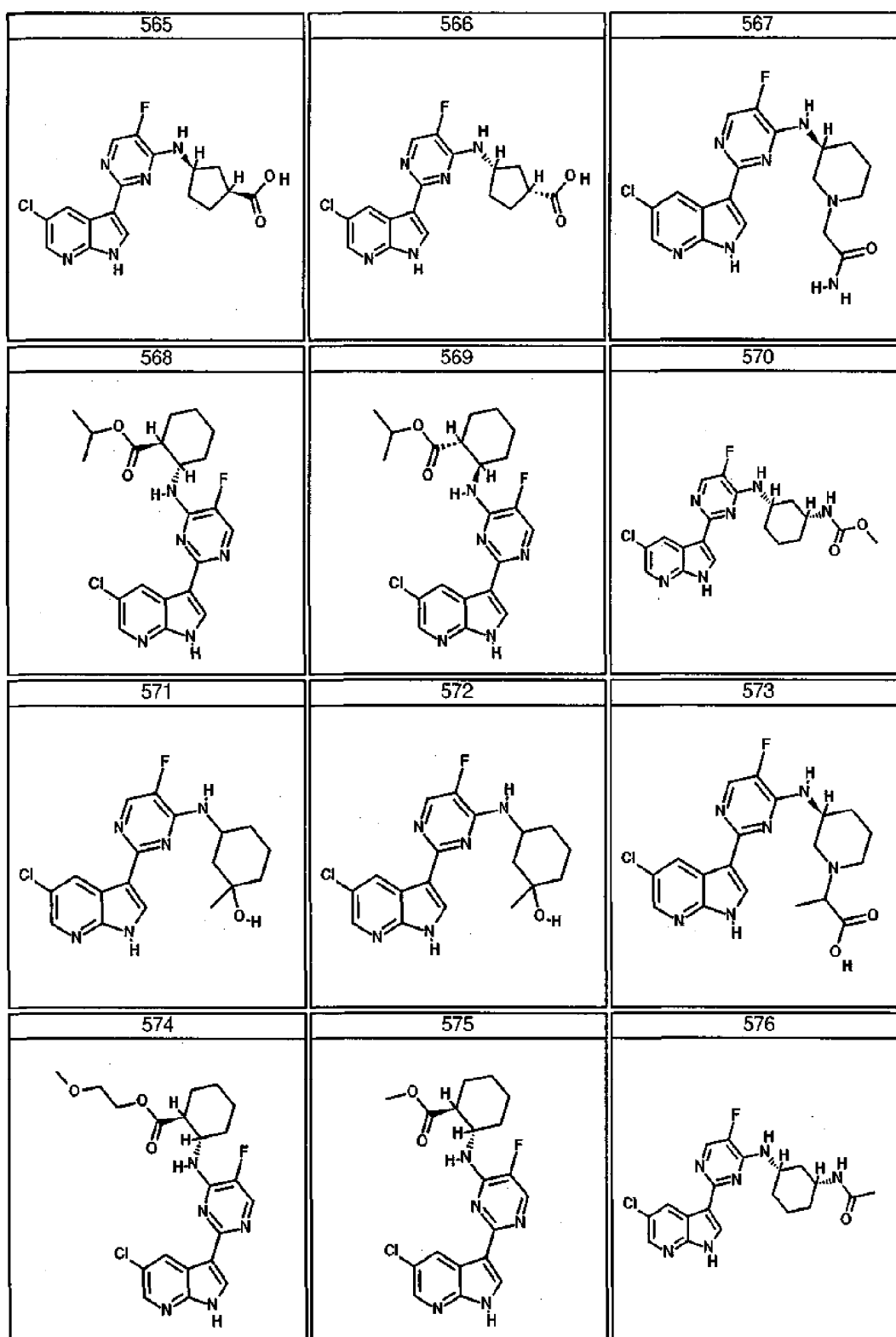
Фиг. 3



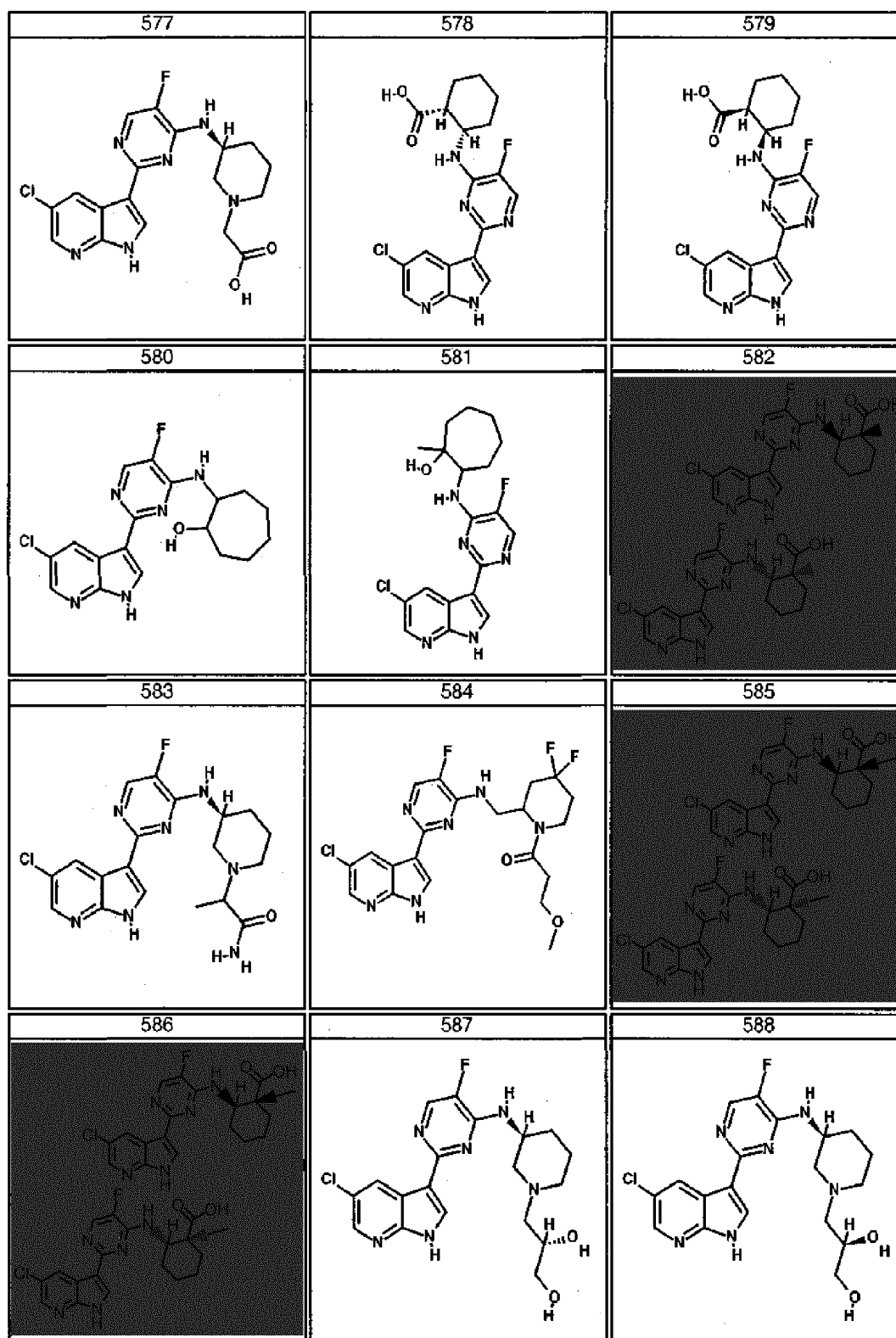
Фиг. 3



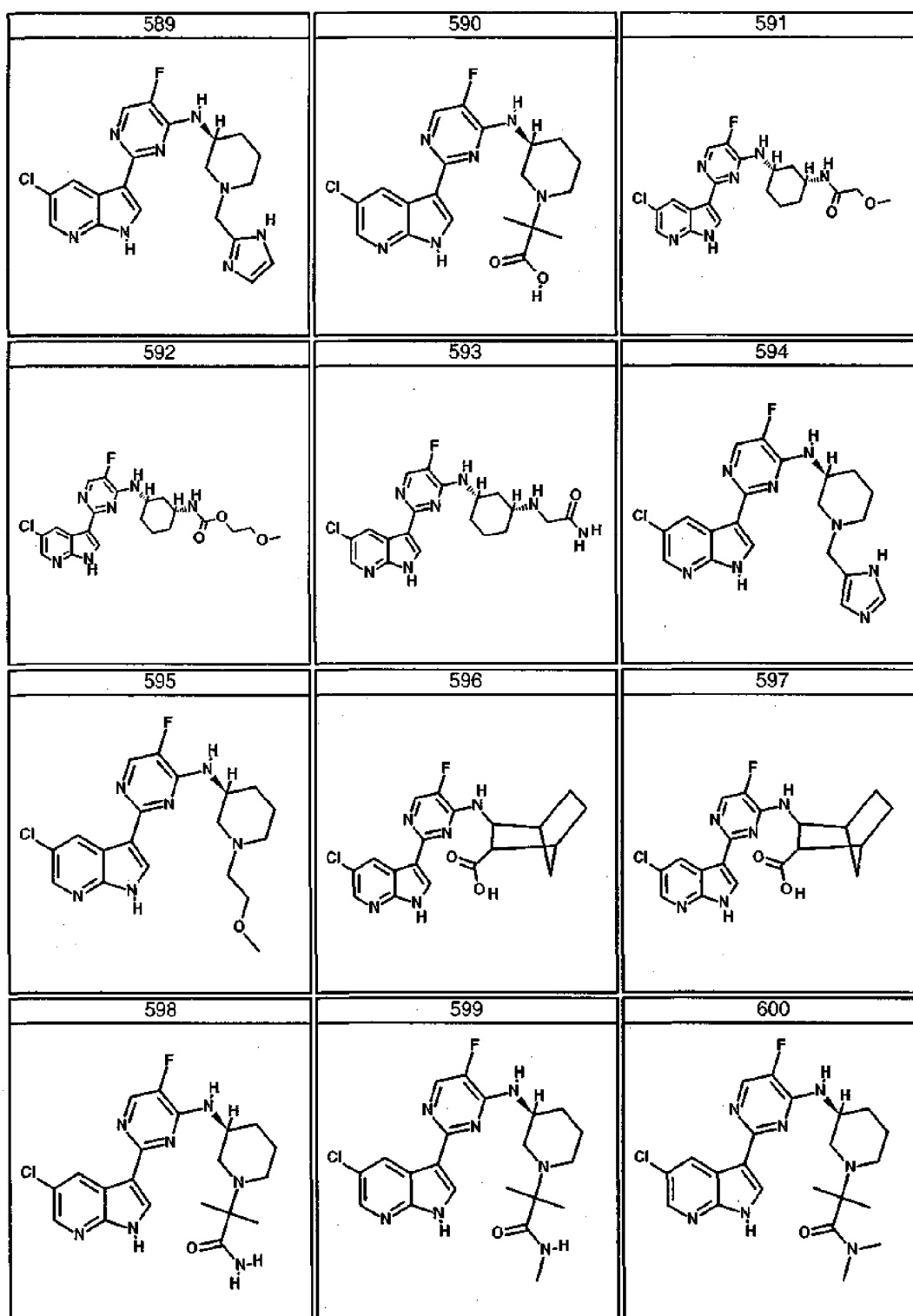
Фиг. 3



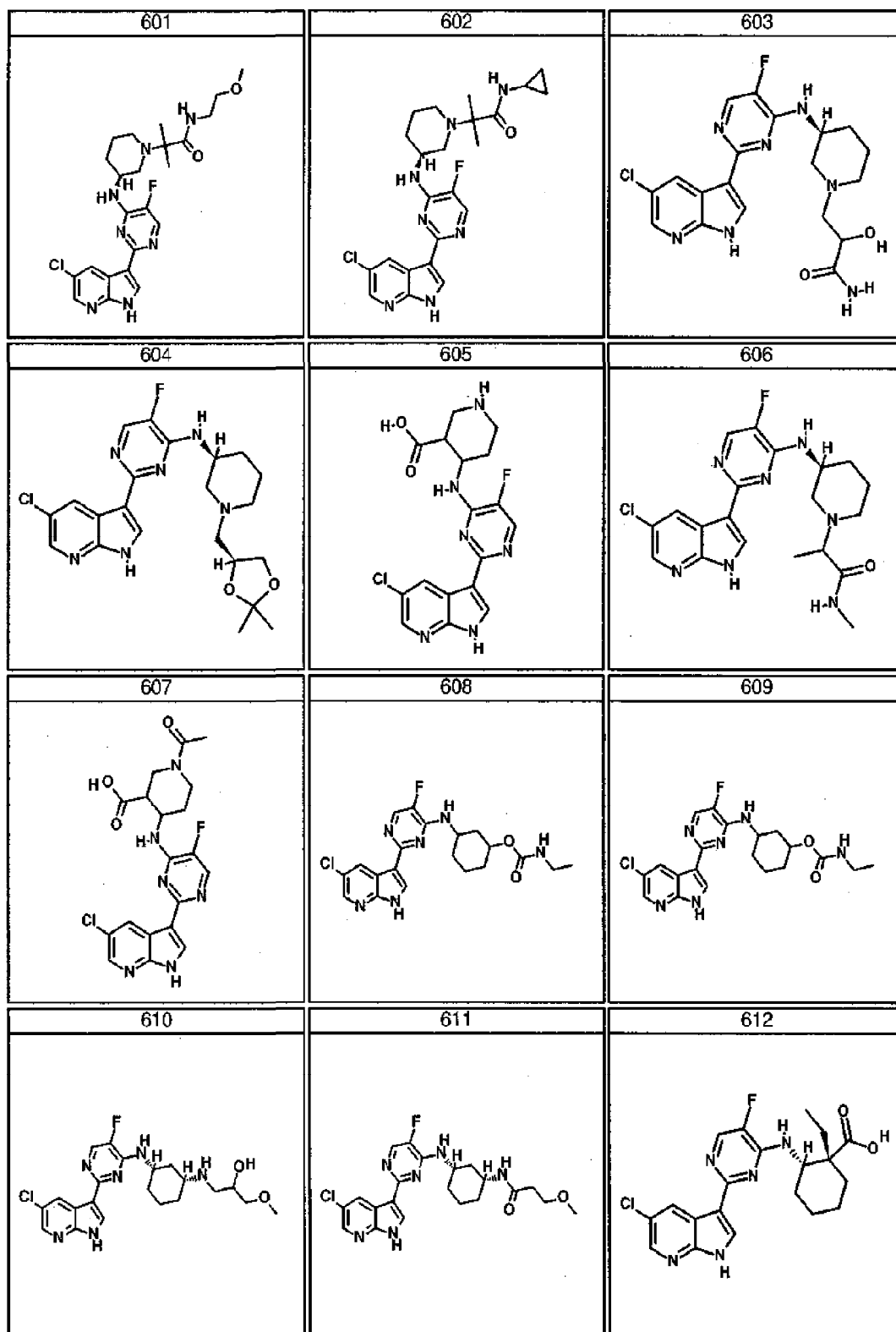
Фиг. 3



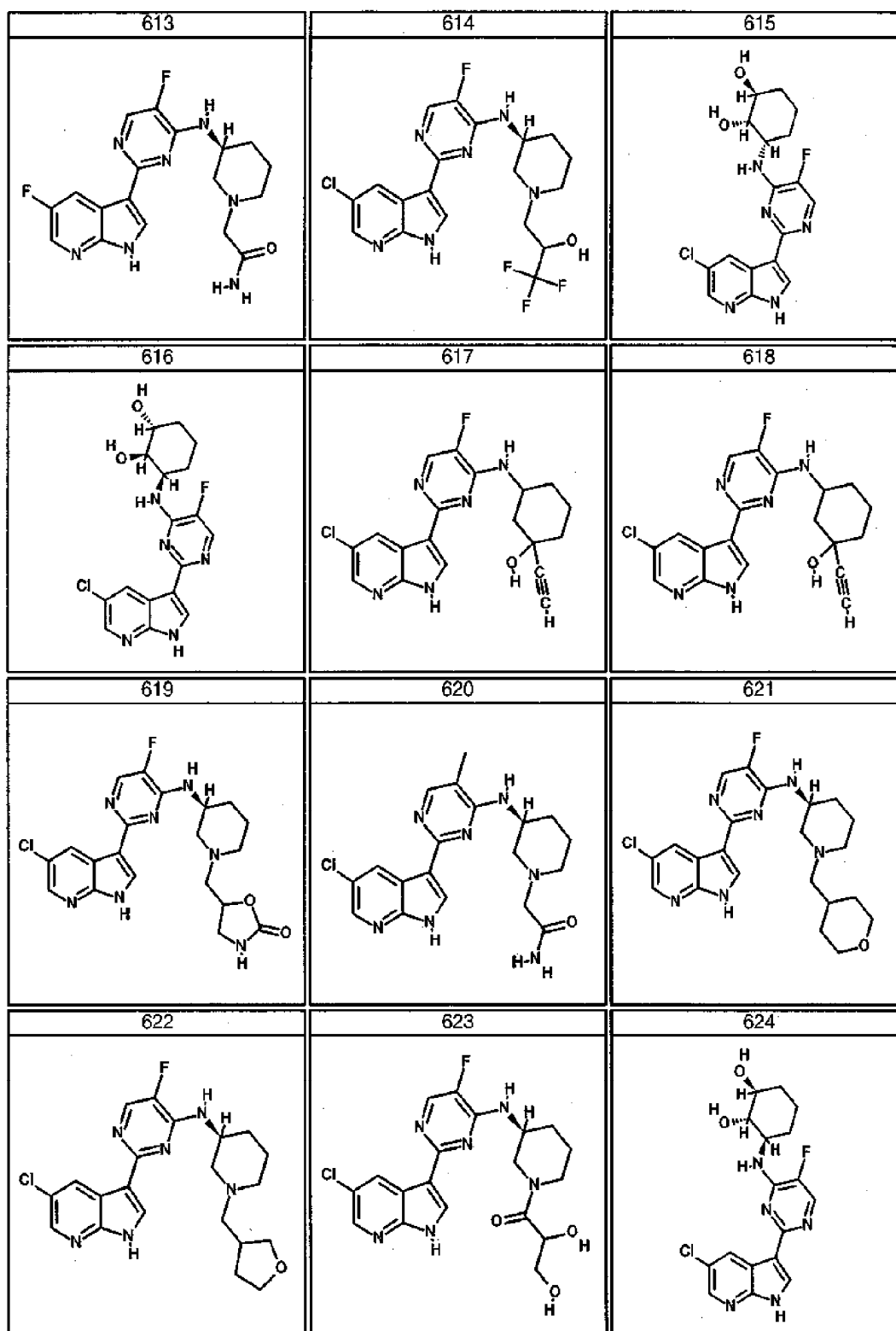
Фиг. 3



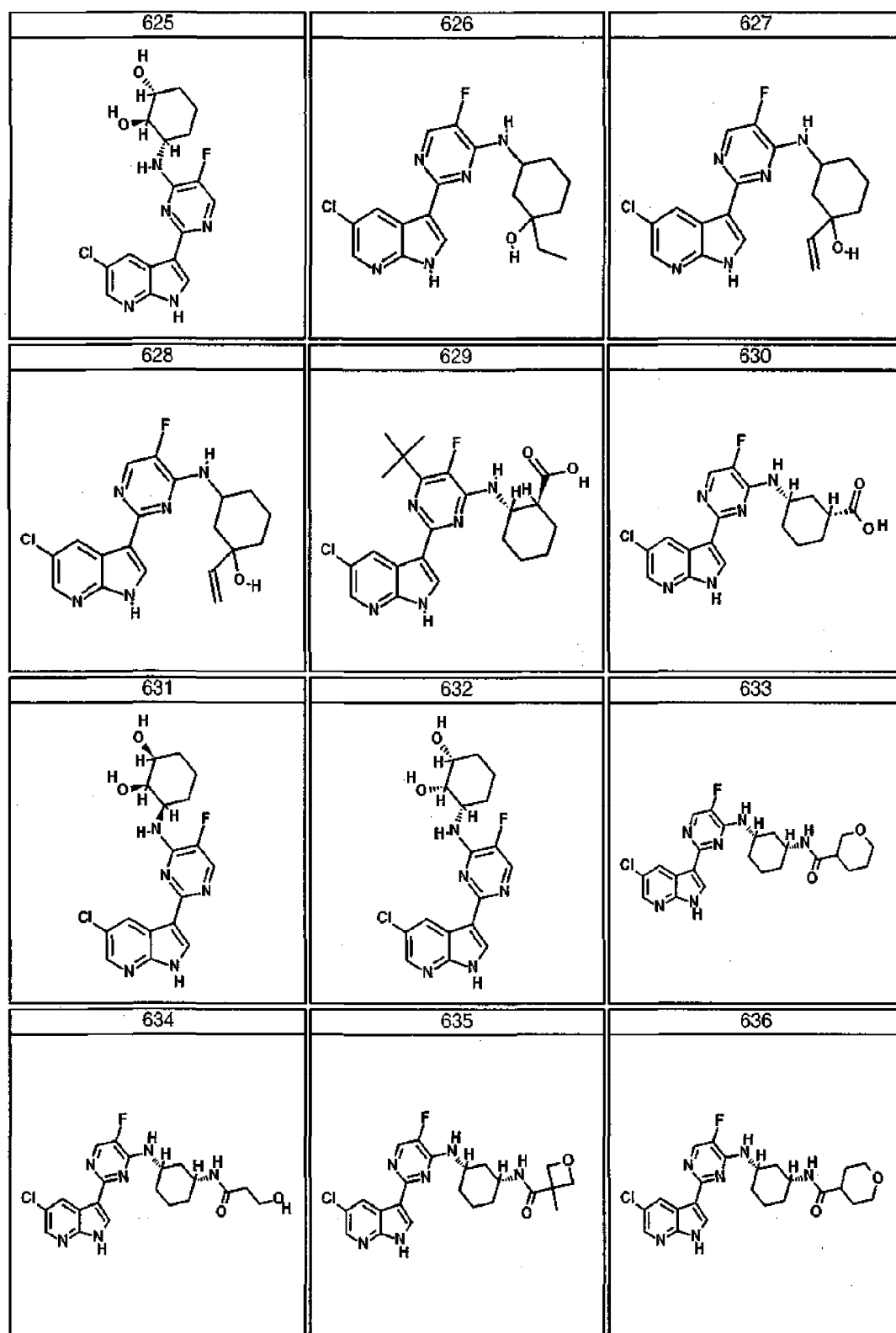
Фиг. 3



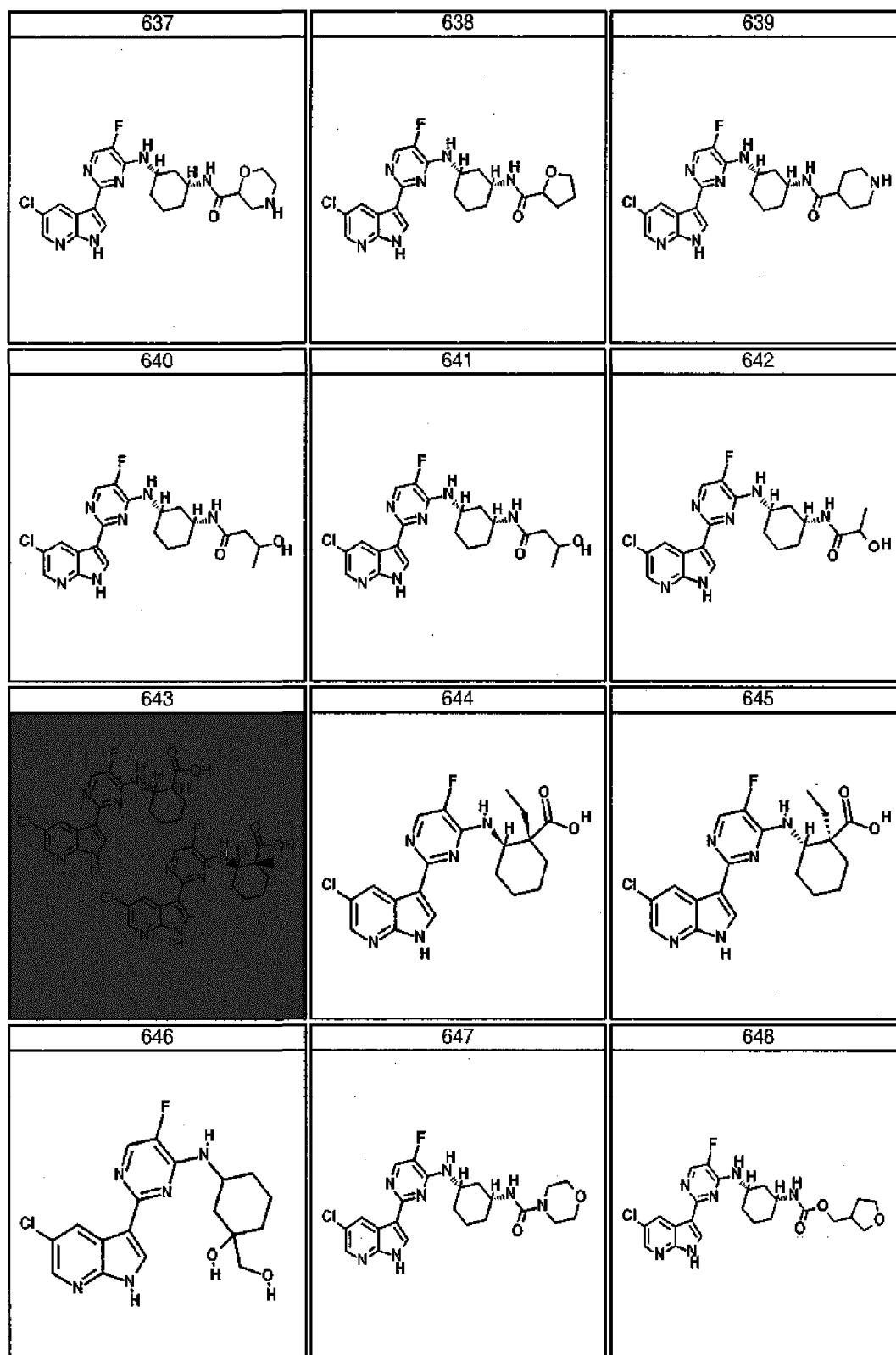
Фиг. 3



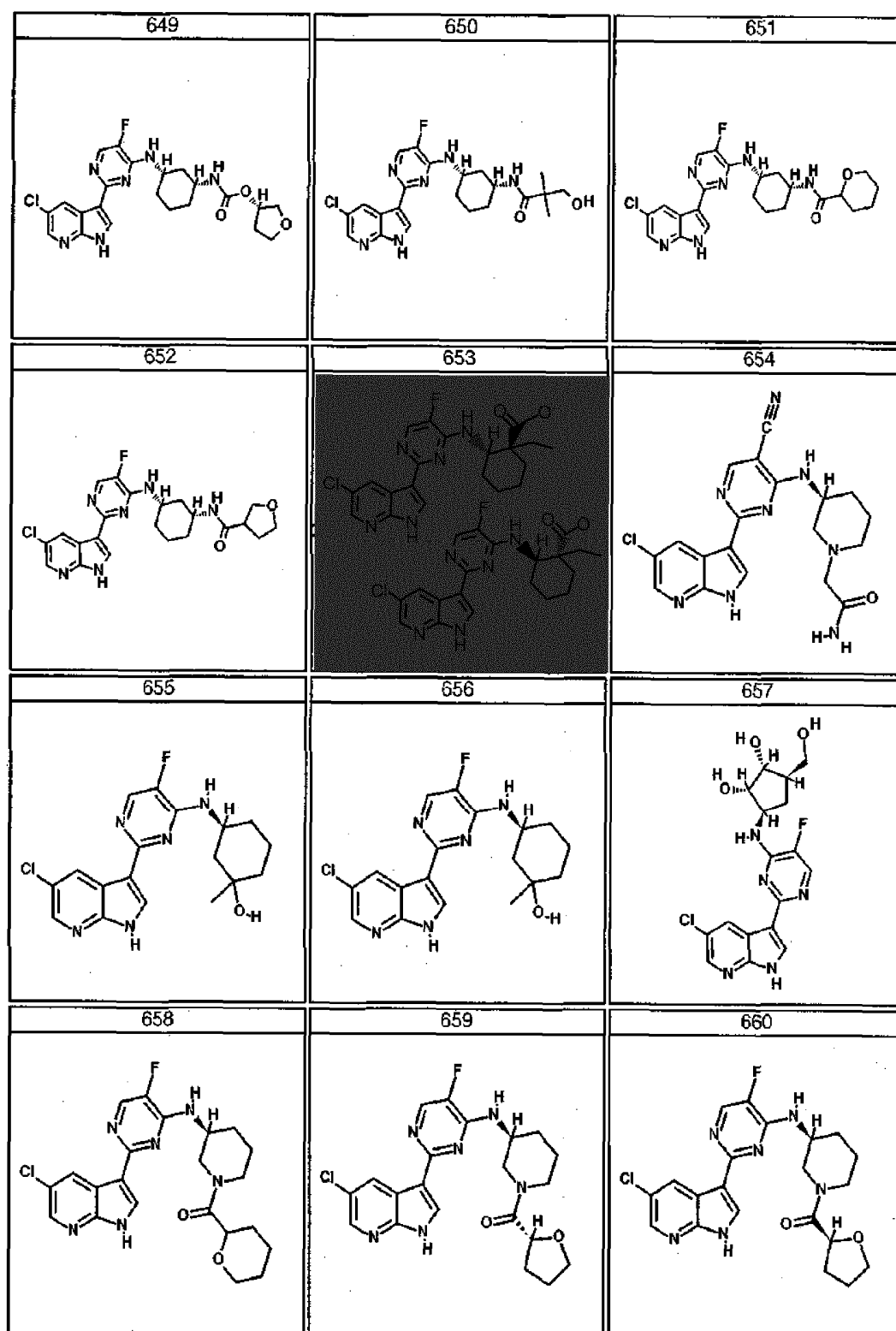
ФИГ. 3



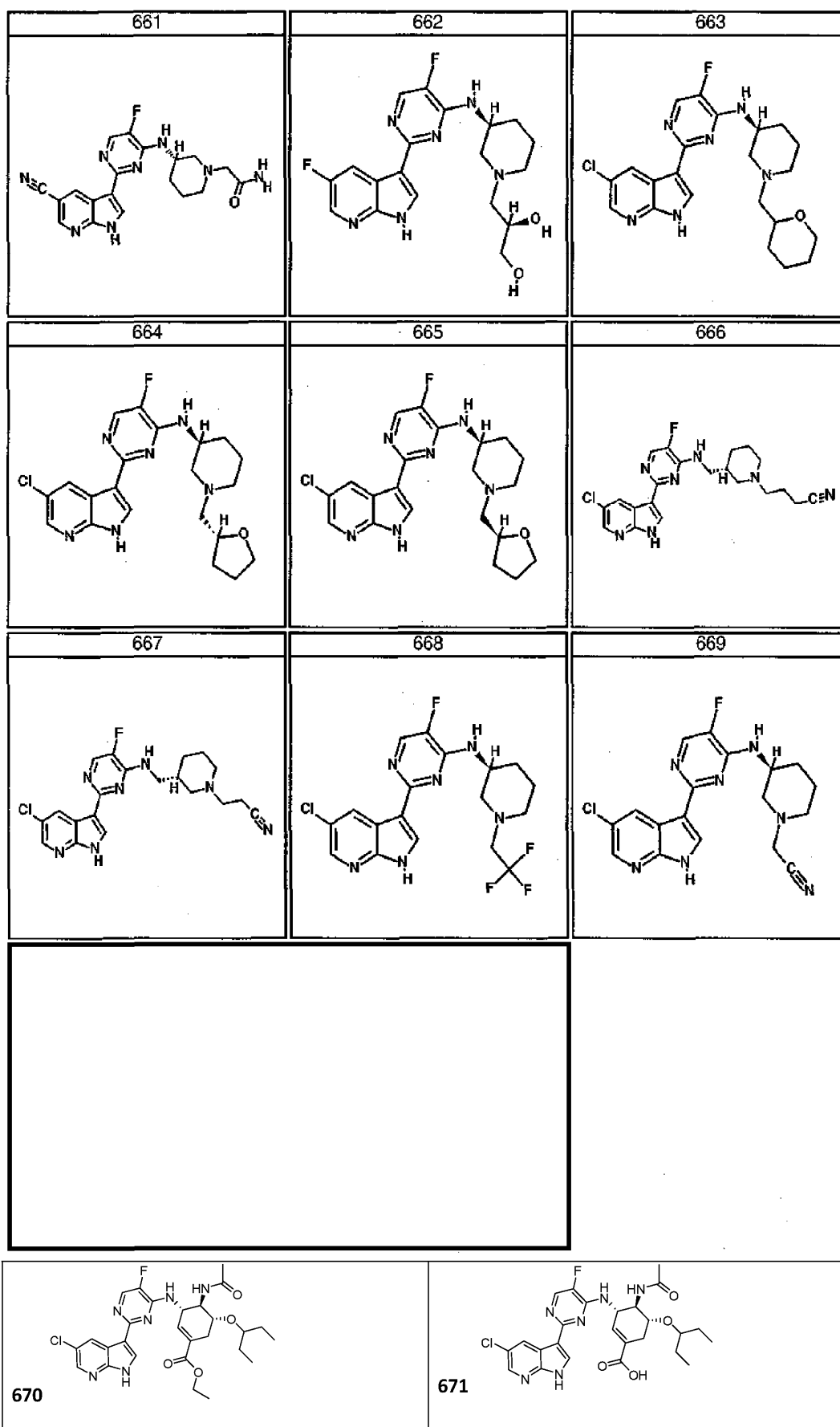
Фиг. 3



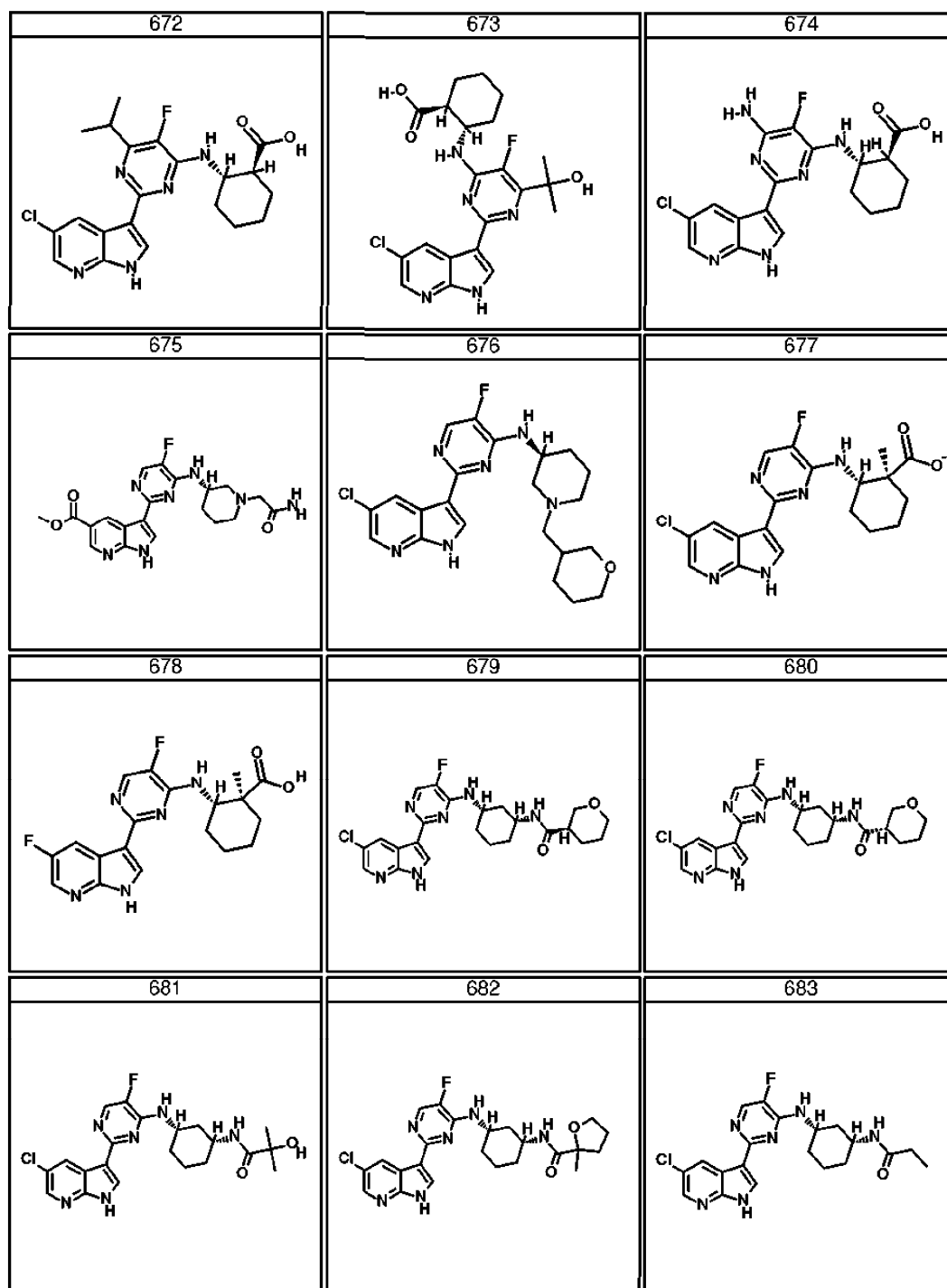
Фиг. 3



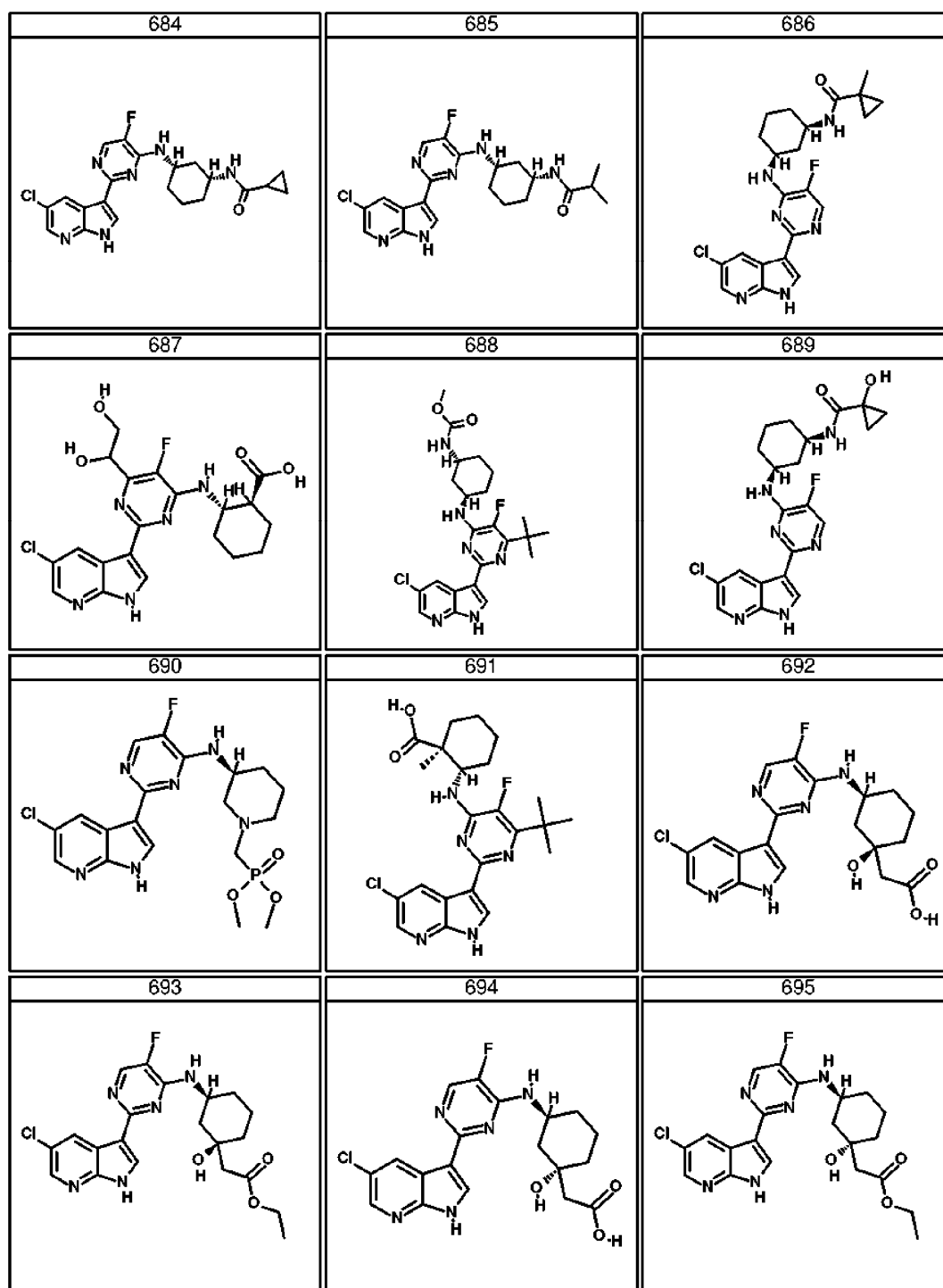
Фиг. 3



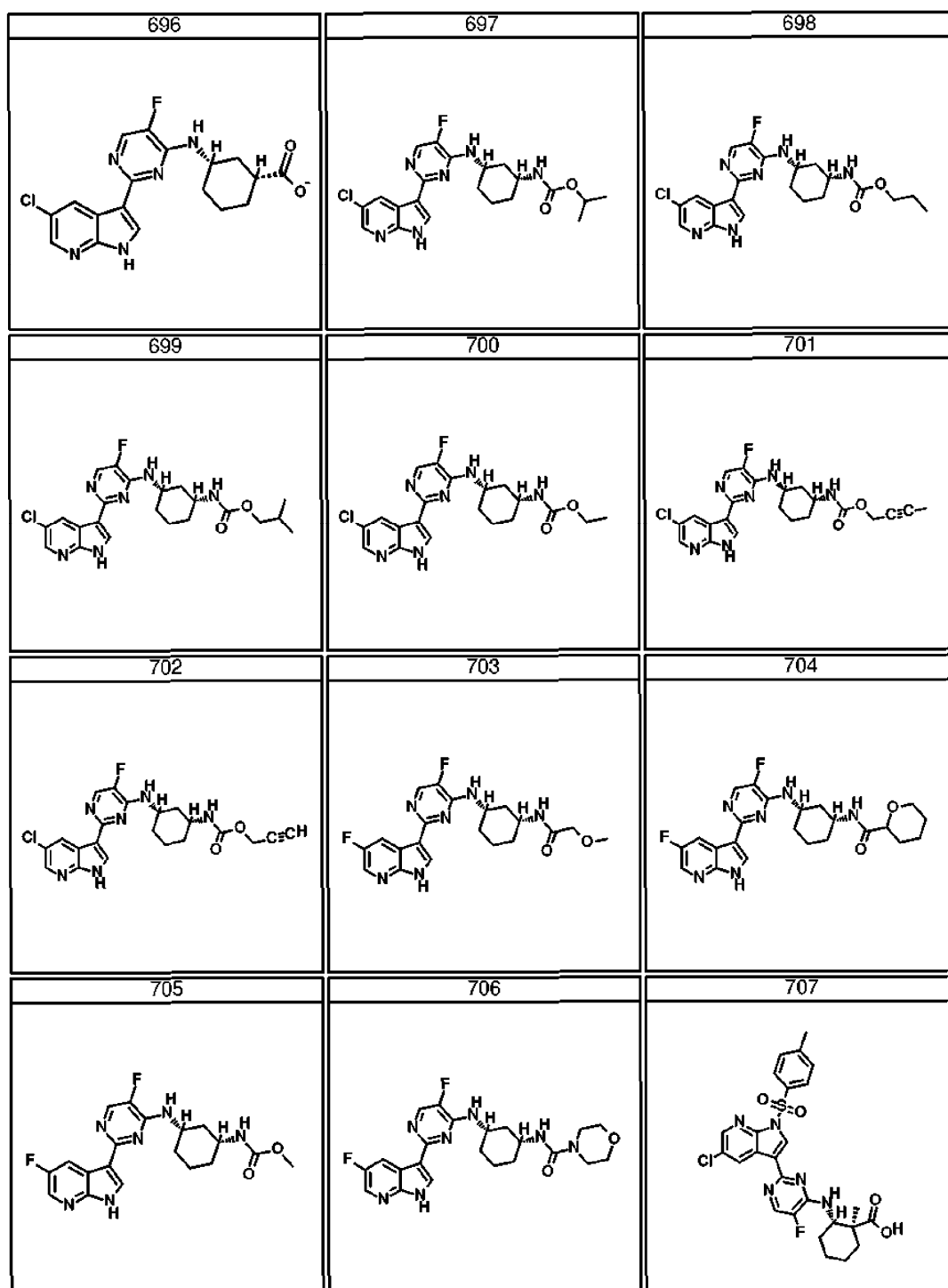
Фиг. 3



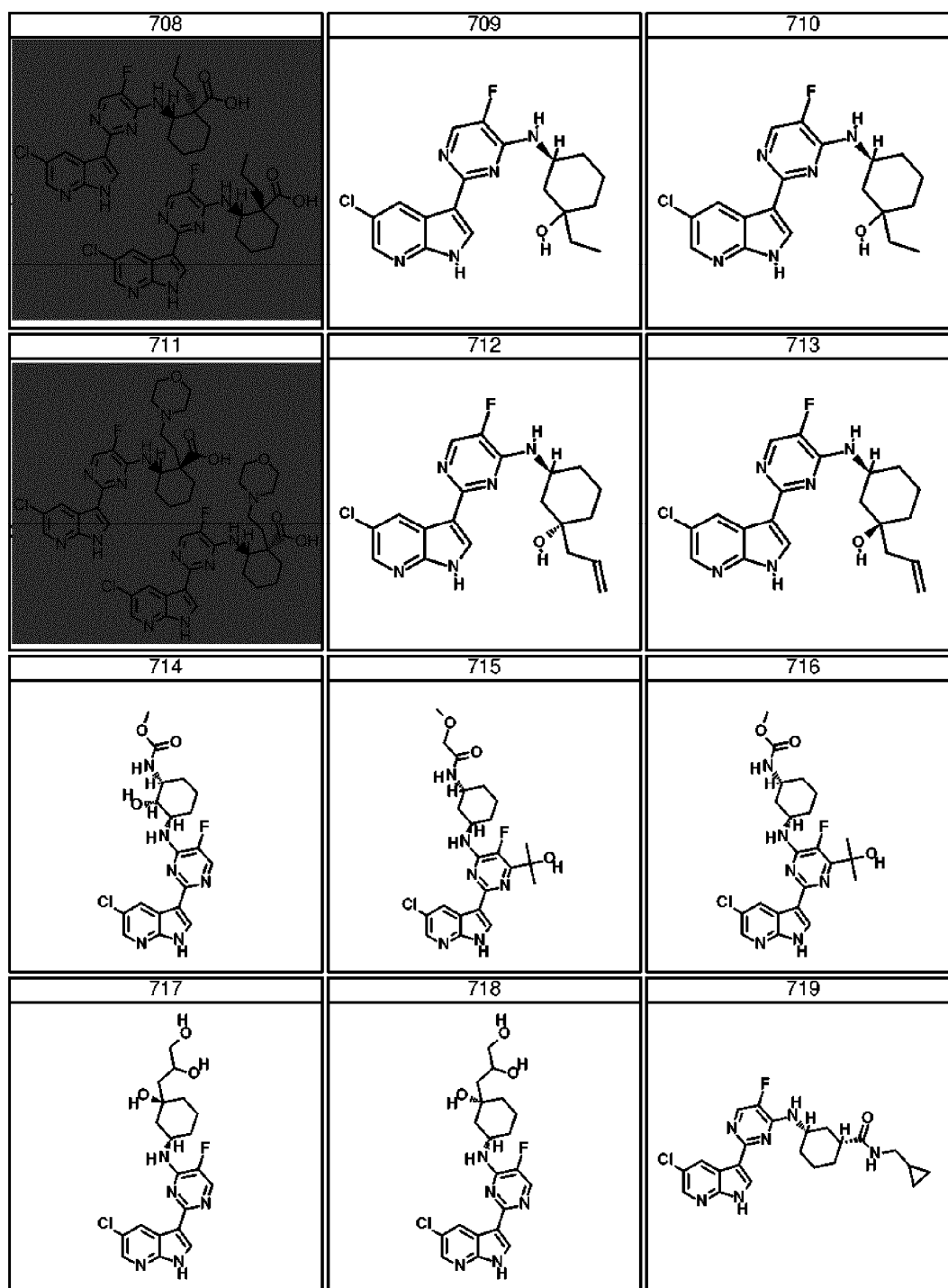
Фиг. 4



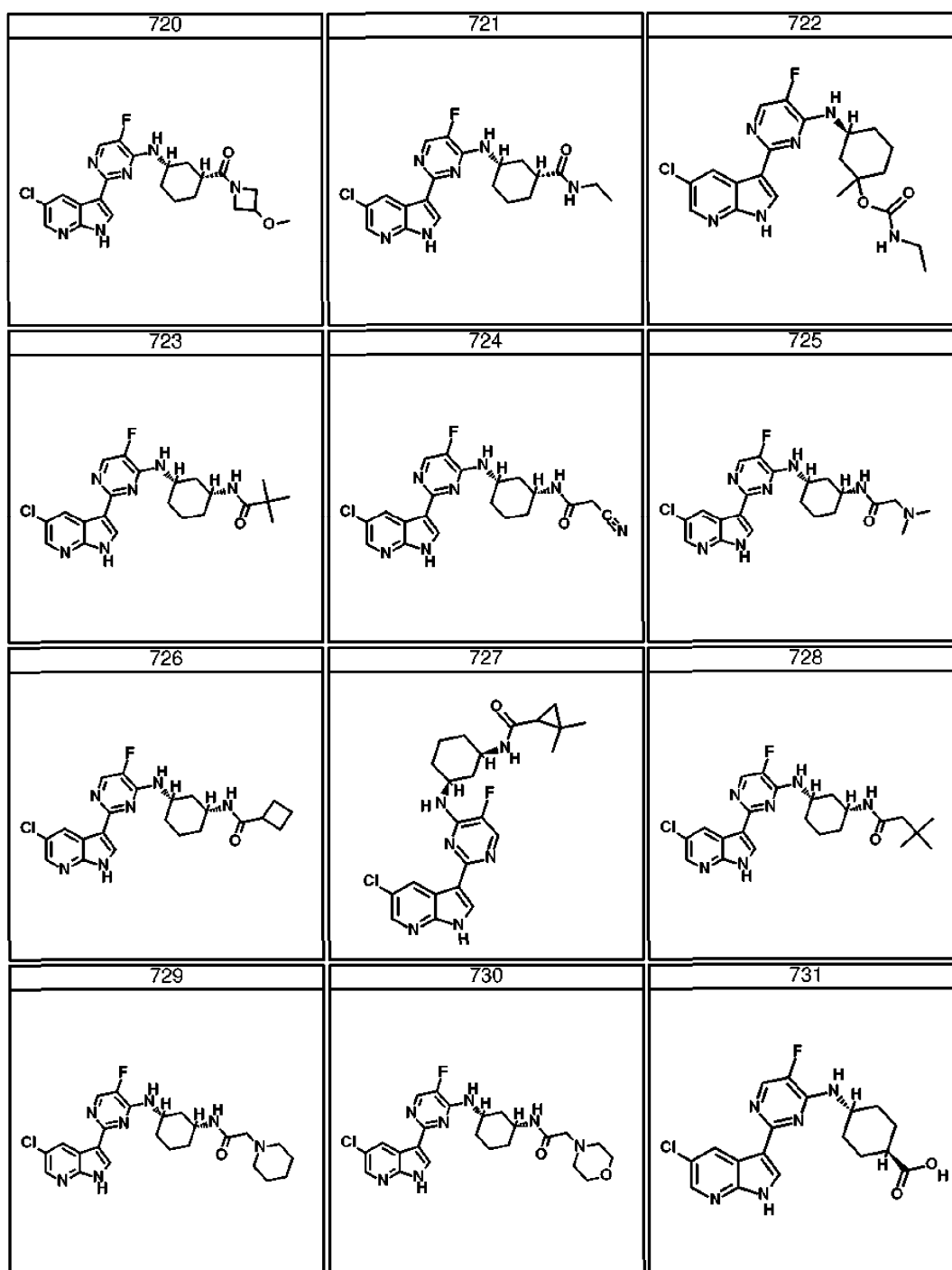
Фиг. 4



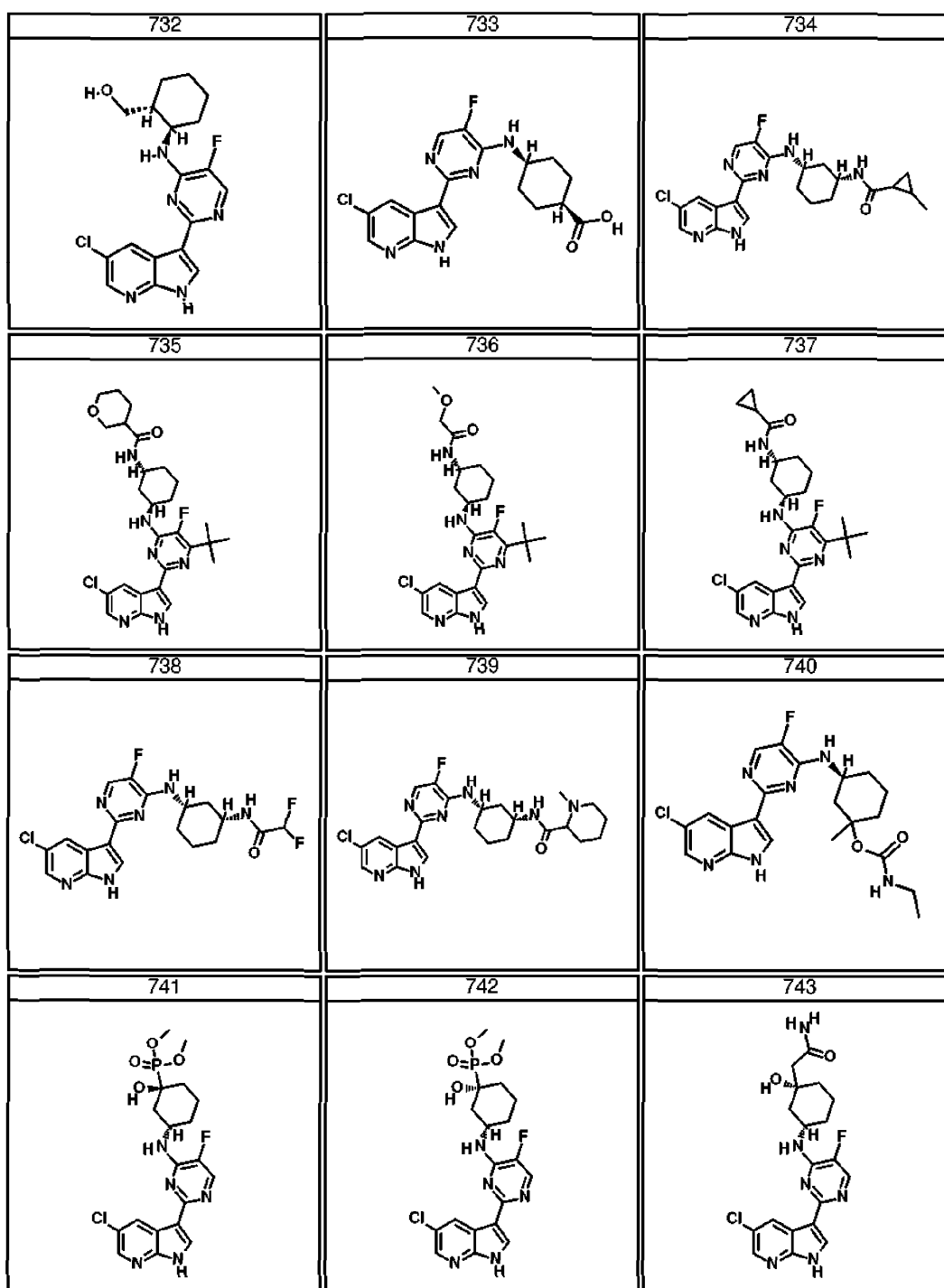
Фиг. 4



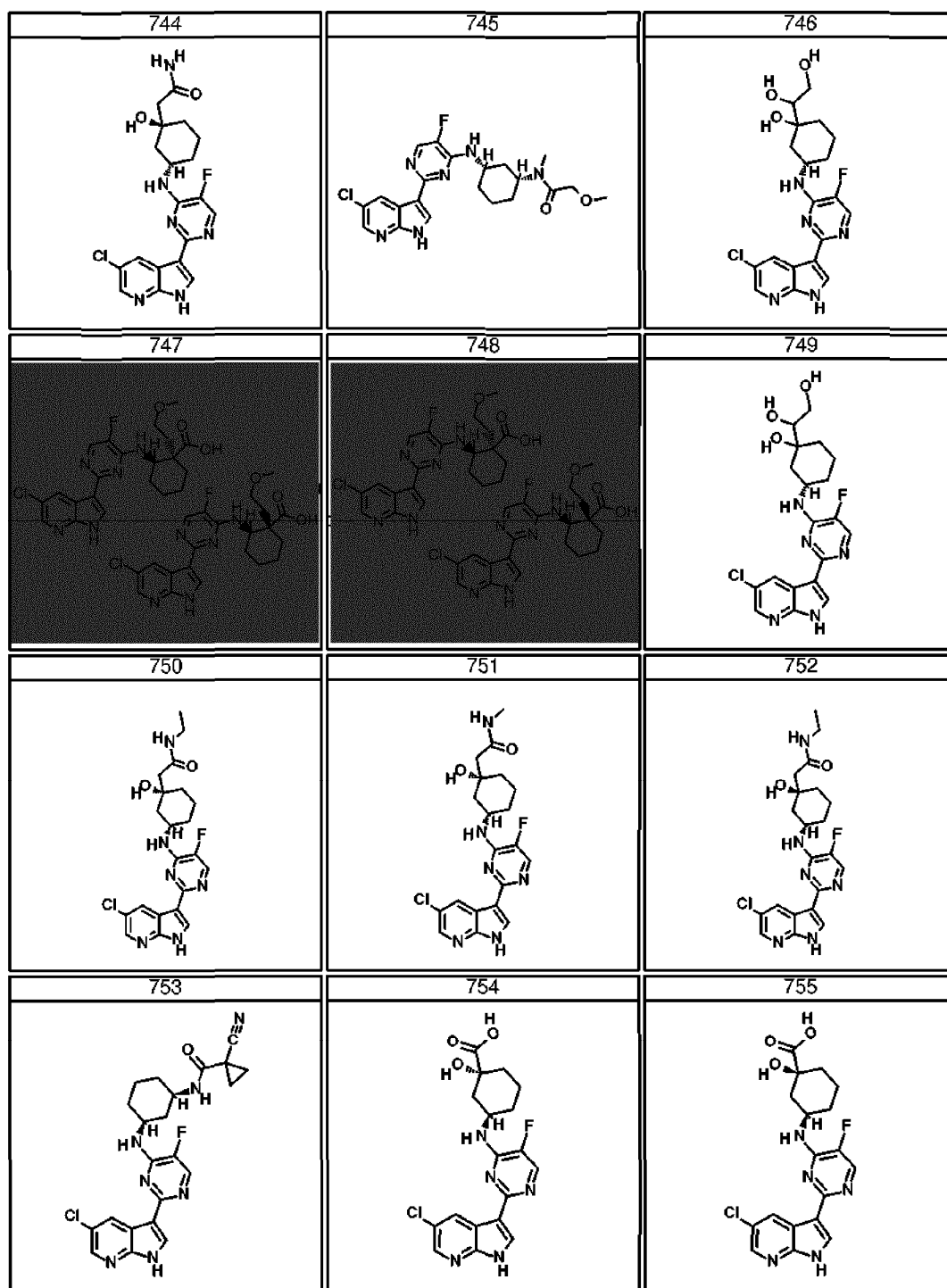
Фиг. 4



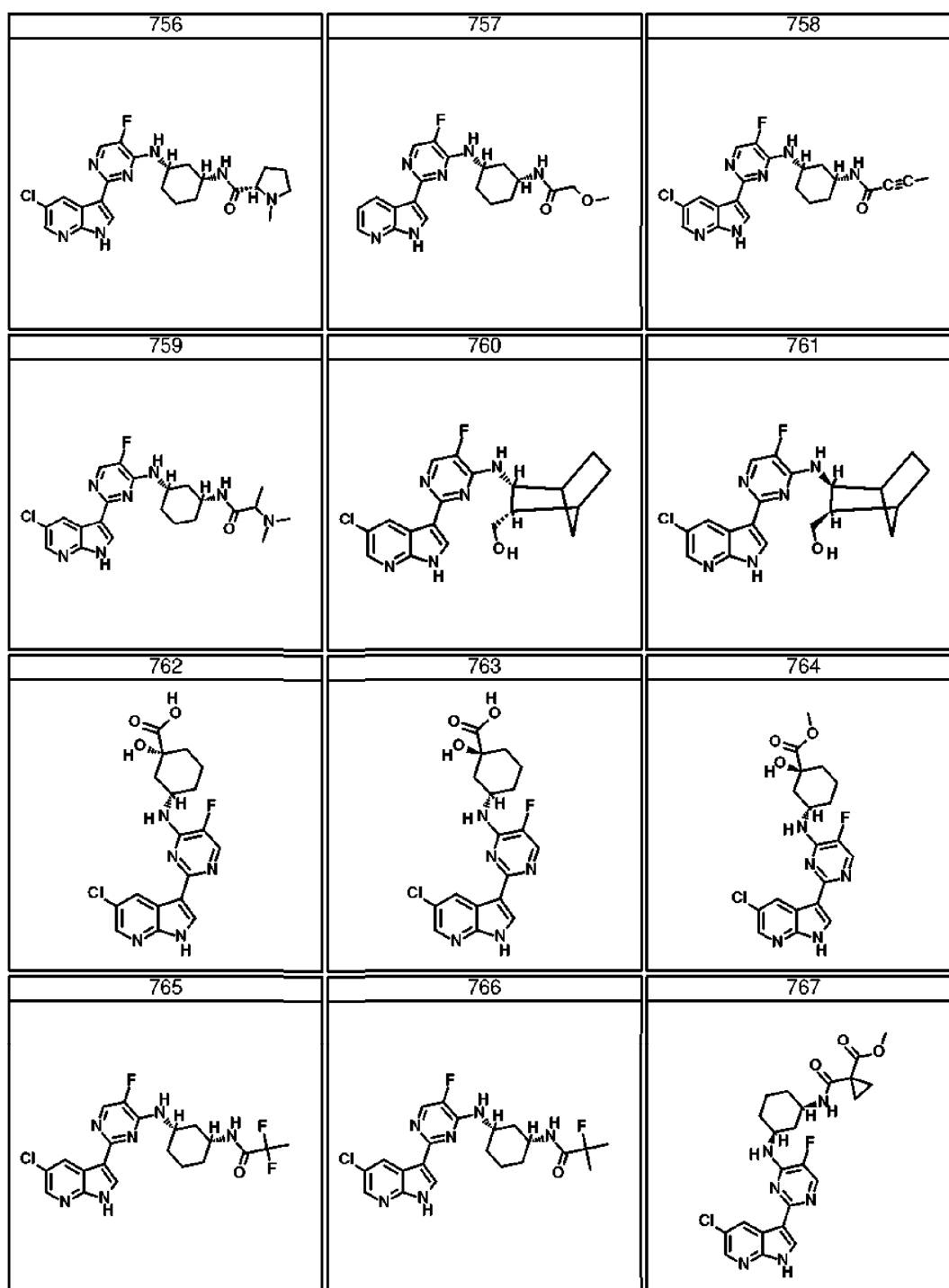
Фиг. 4



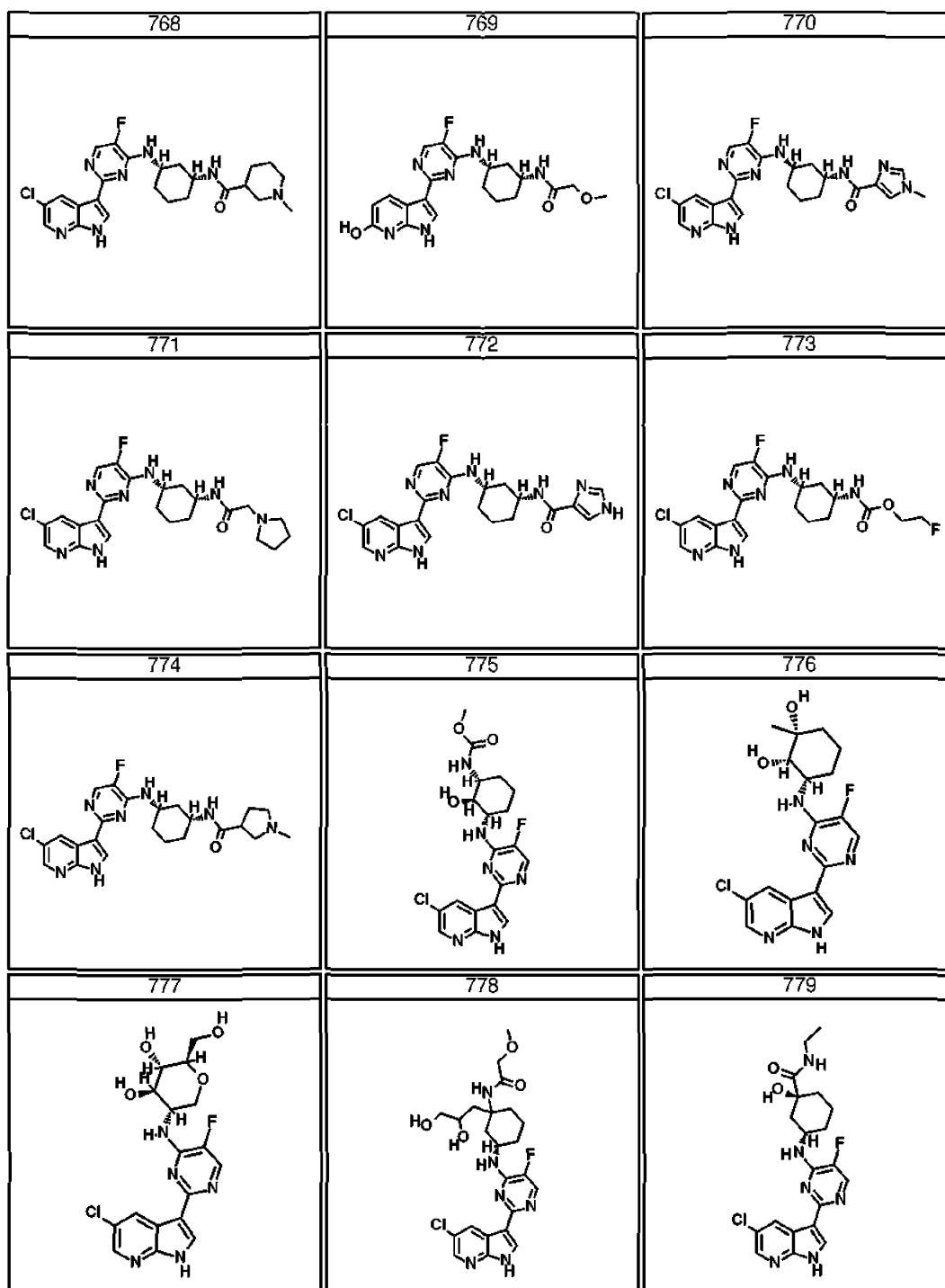
Фиг. 4



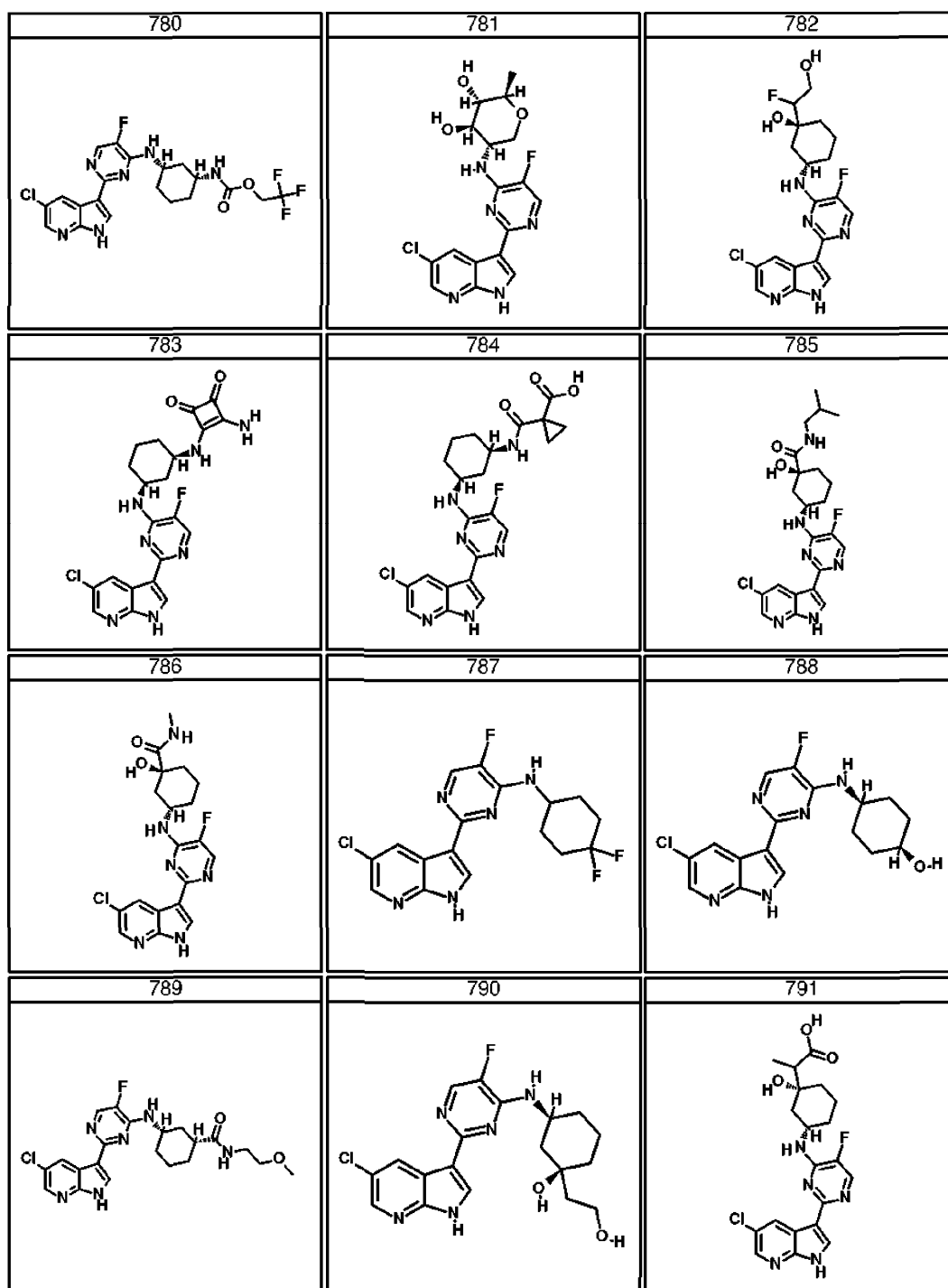
Фиг. 4



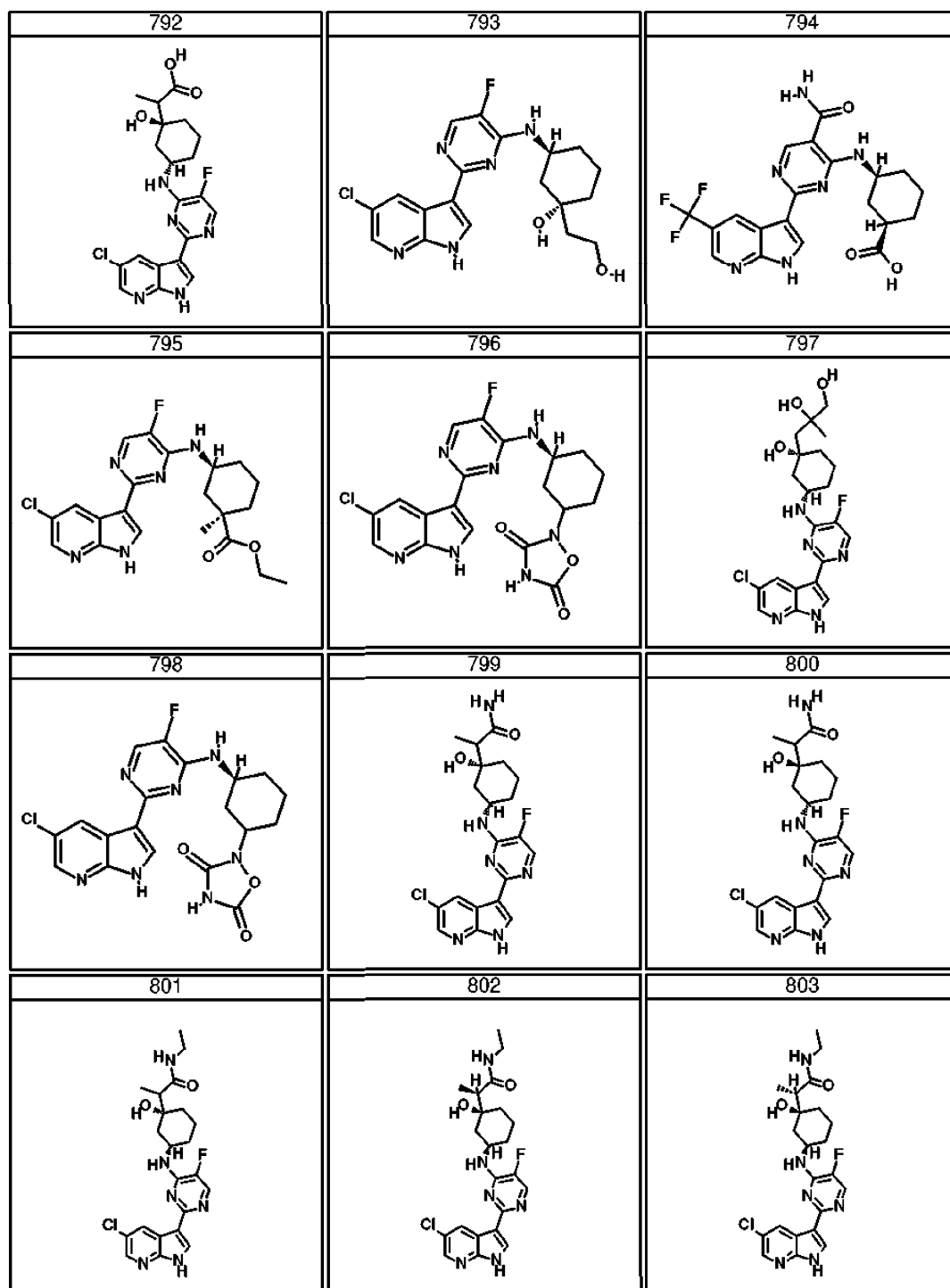
Фиг. 4



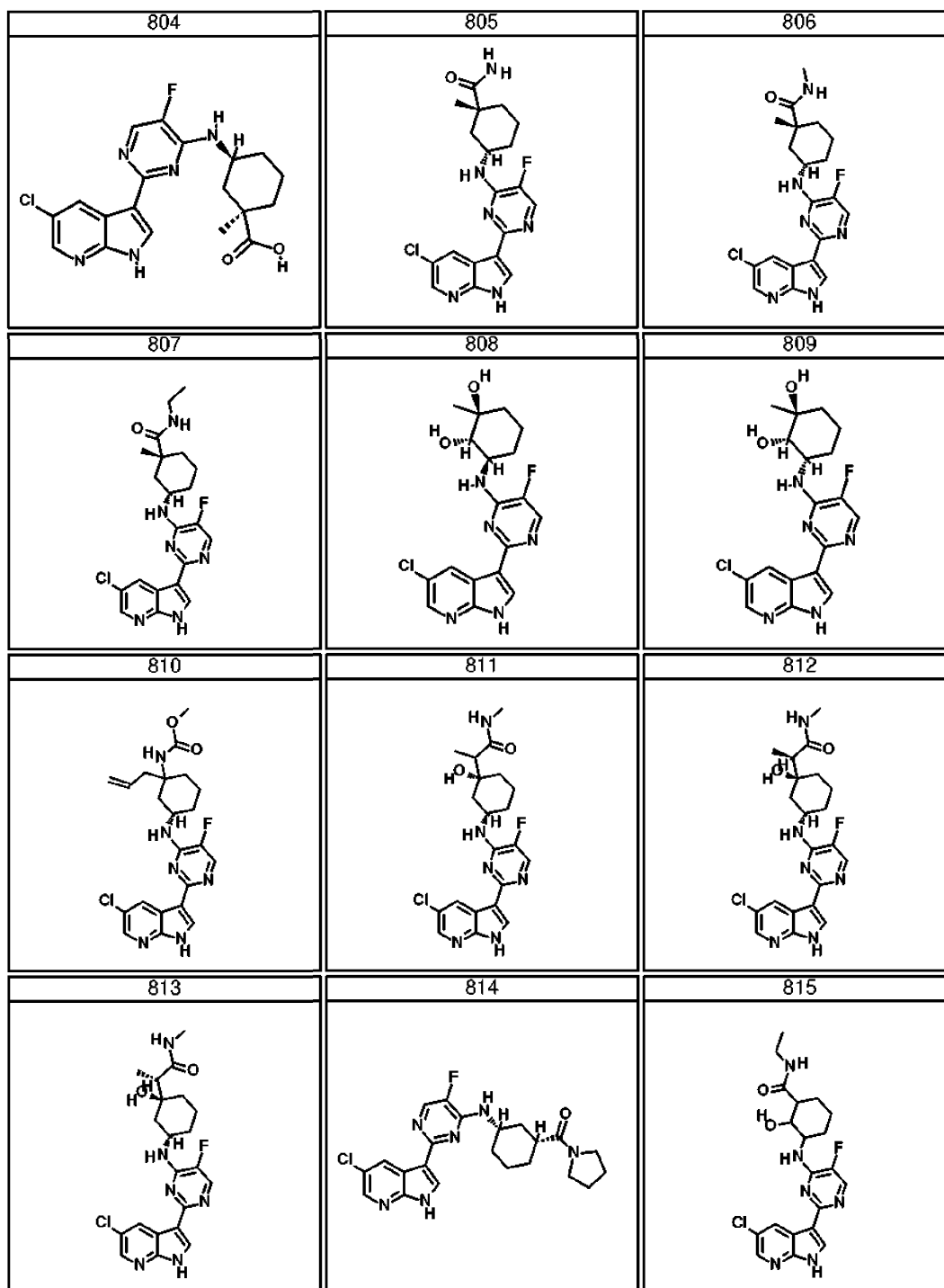
Фиг. 4



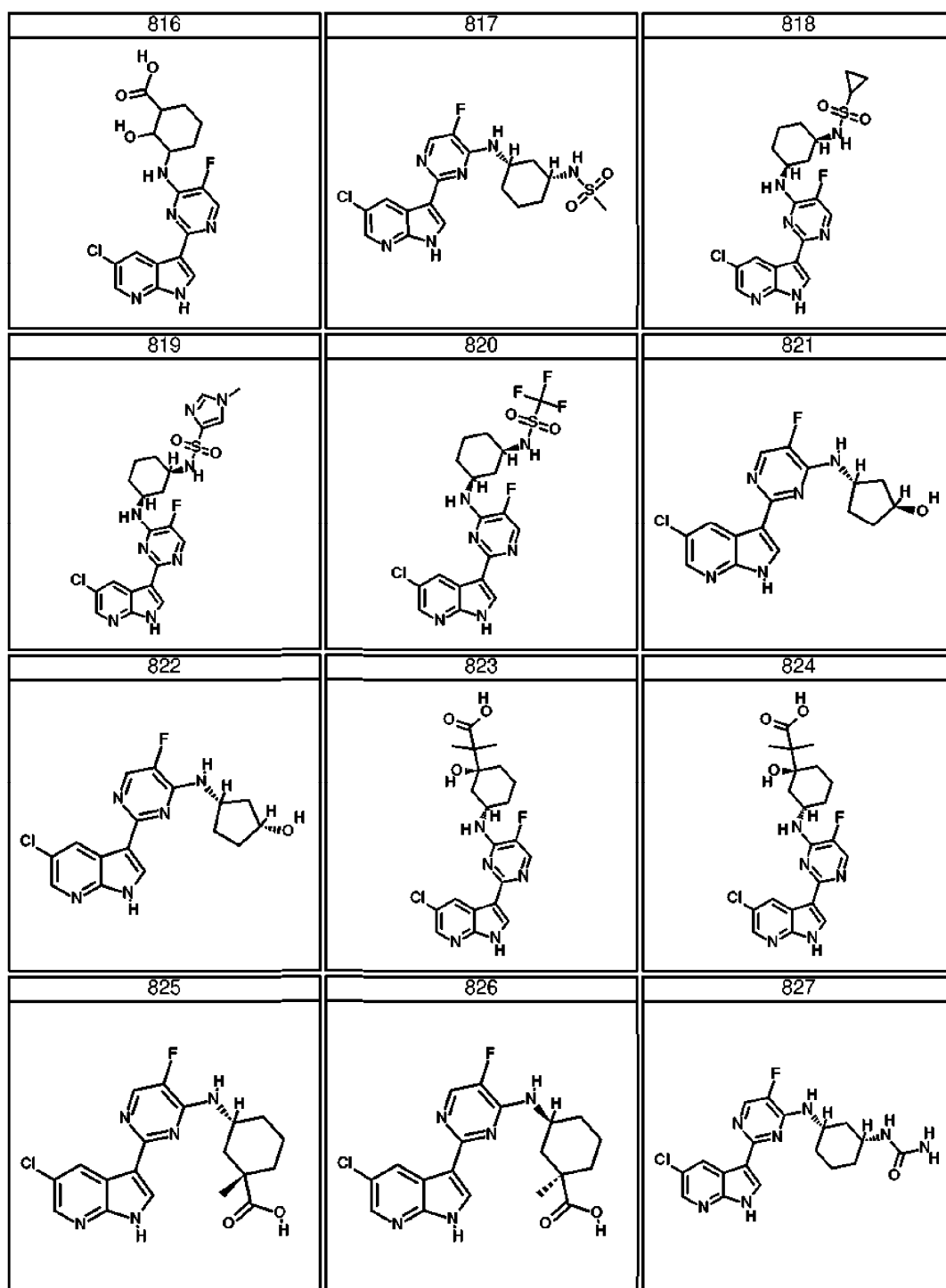
Фиг. 4



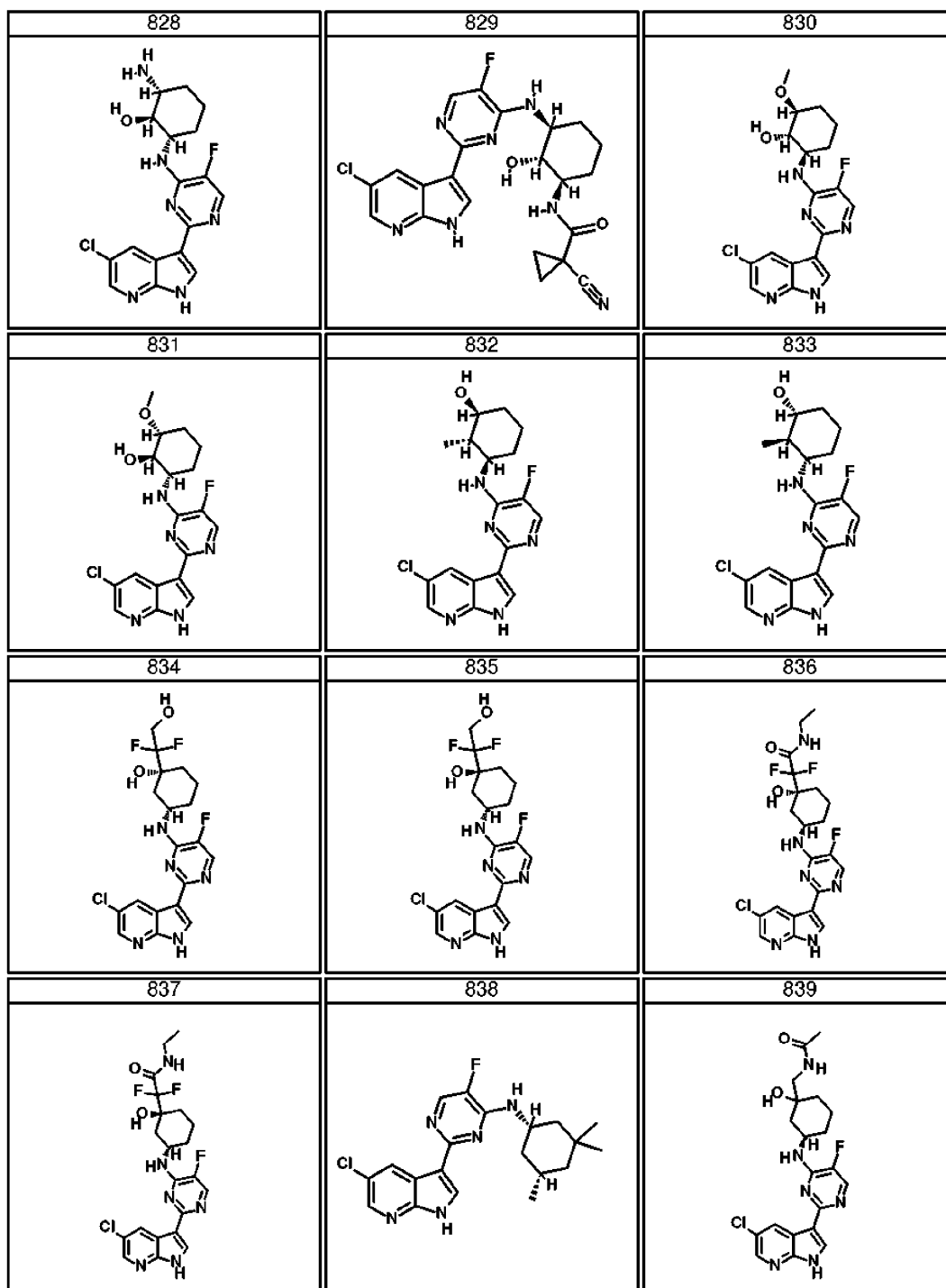
Фиг. 4



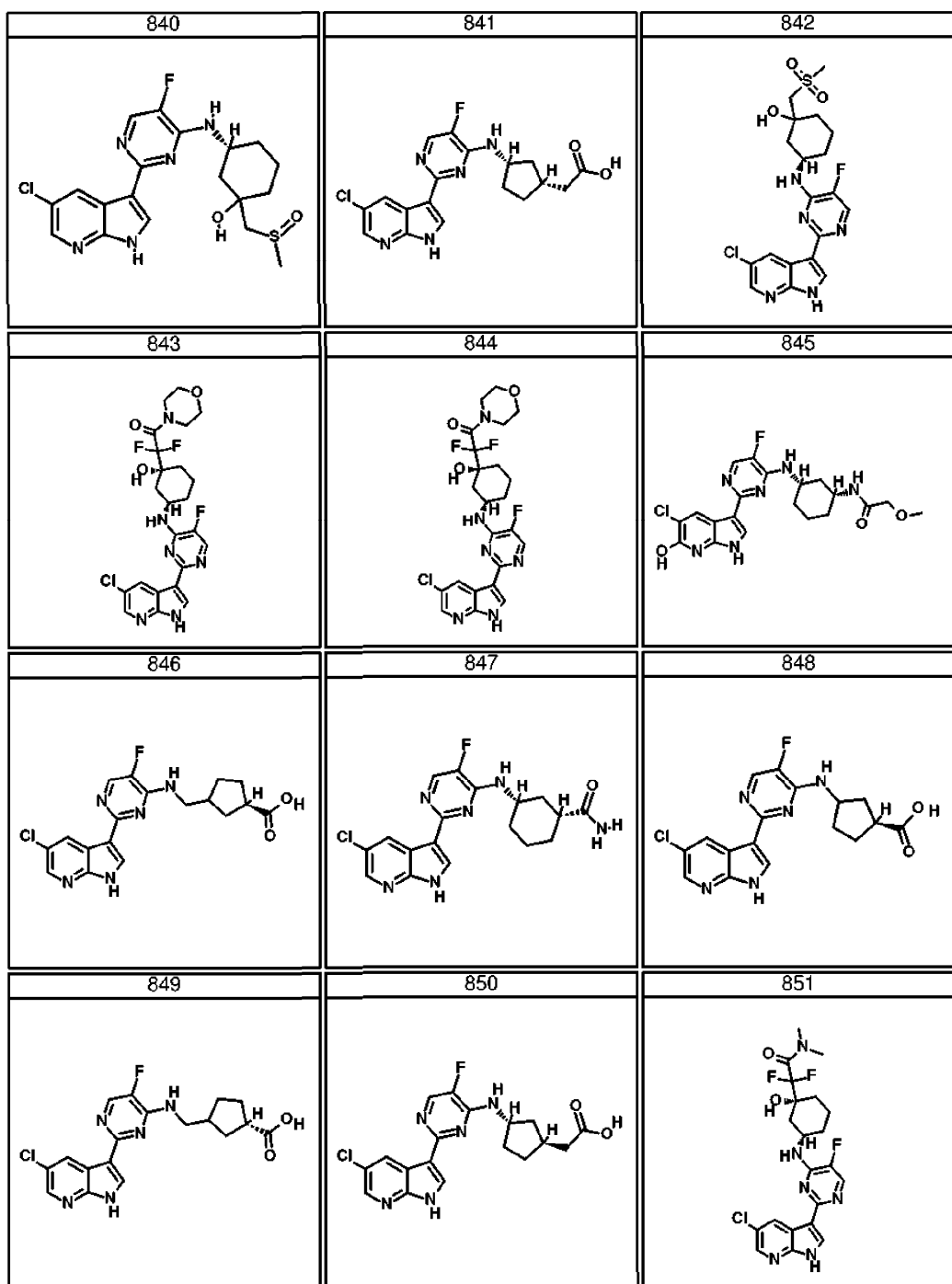
Фиг. 4



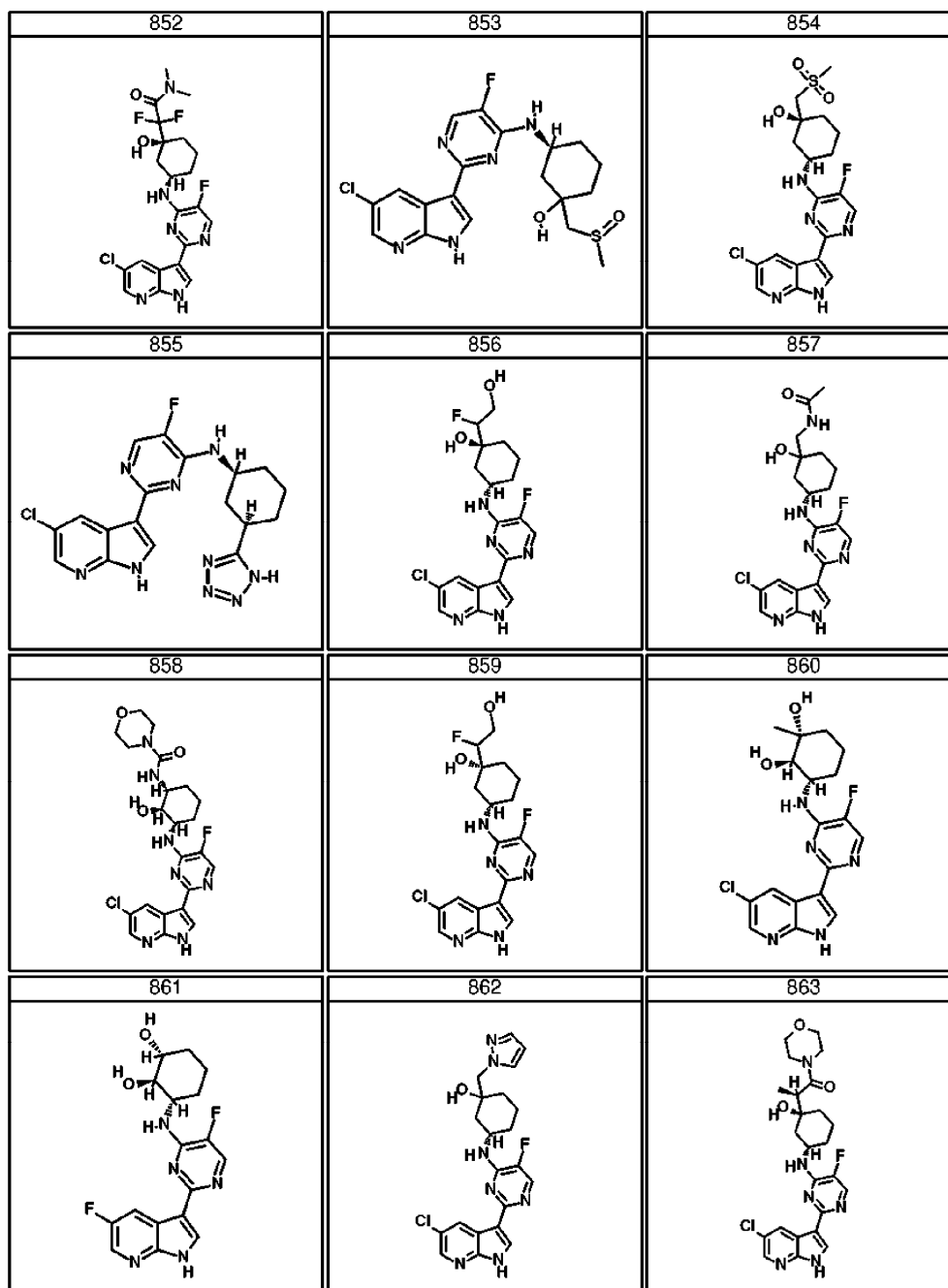
Фиг. 4



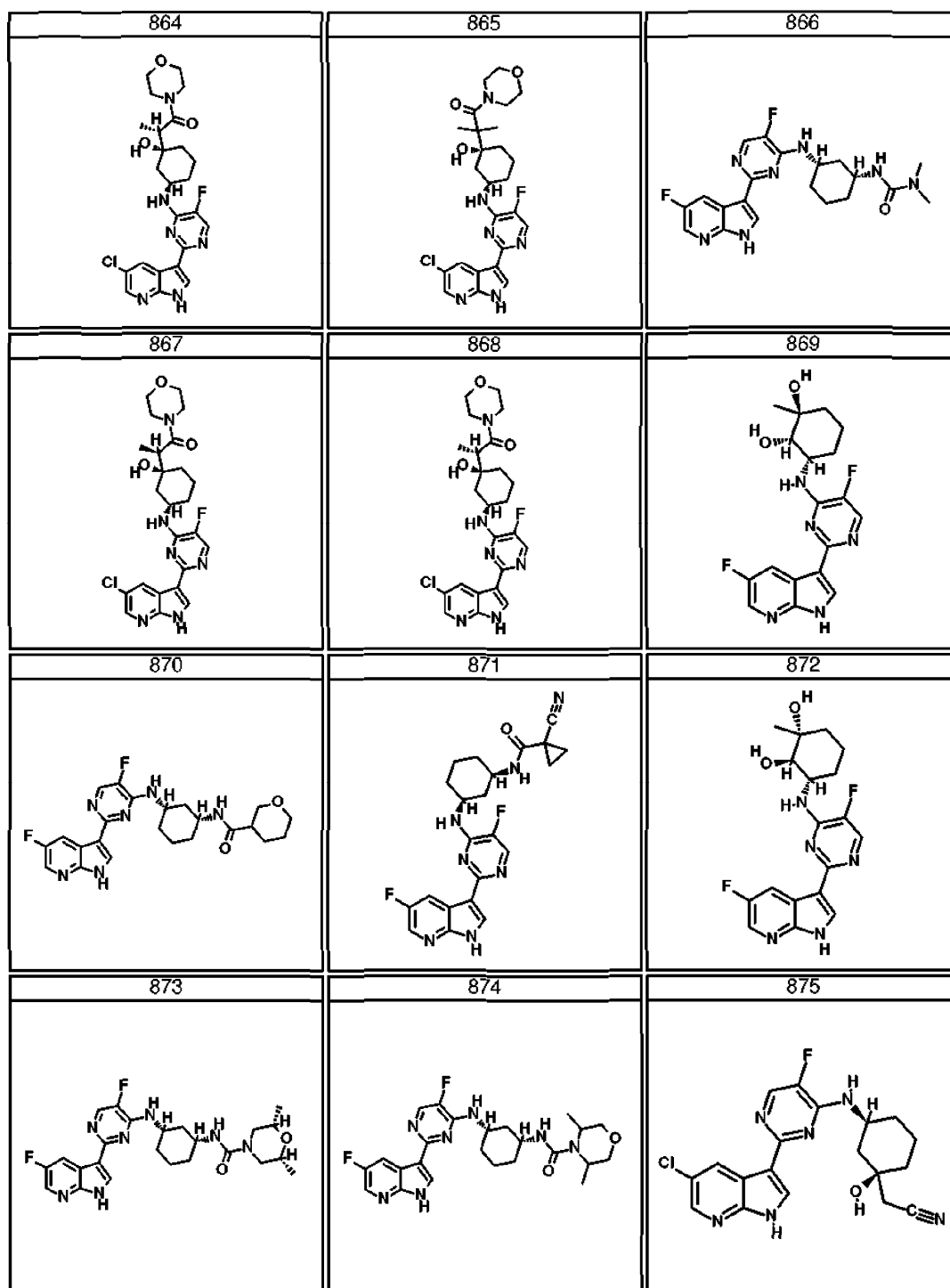
Фиг. 4



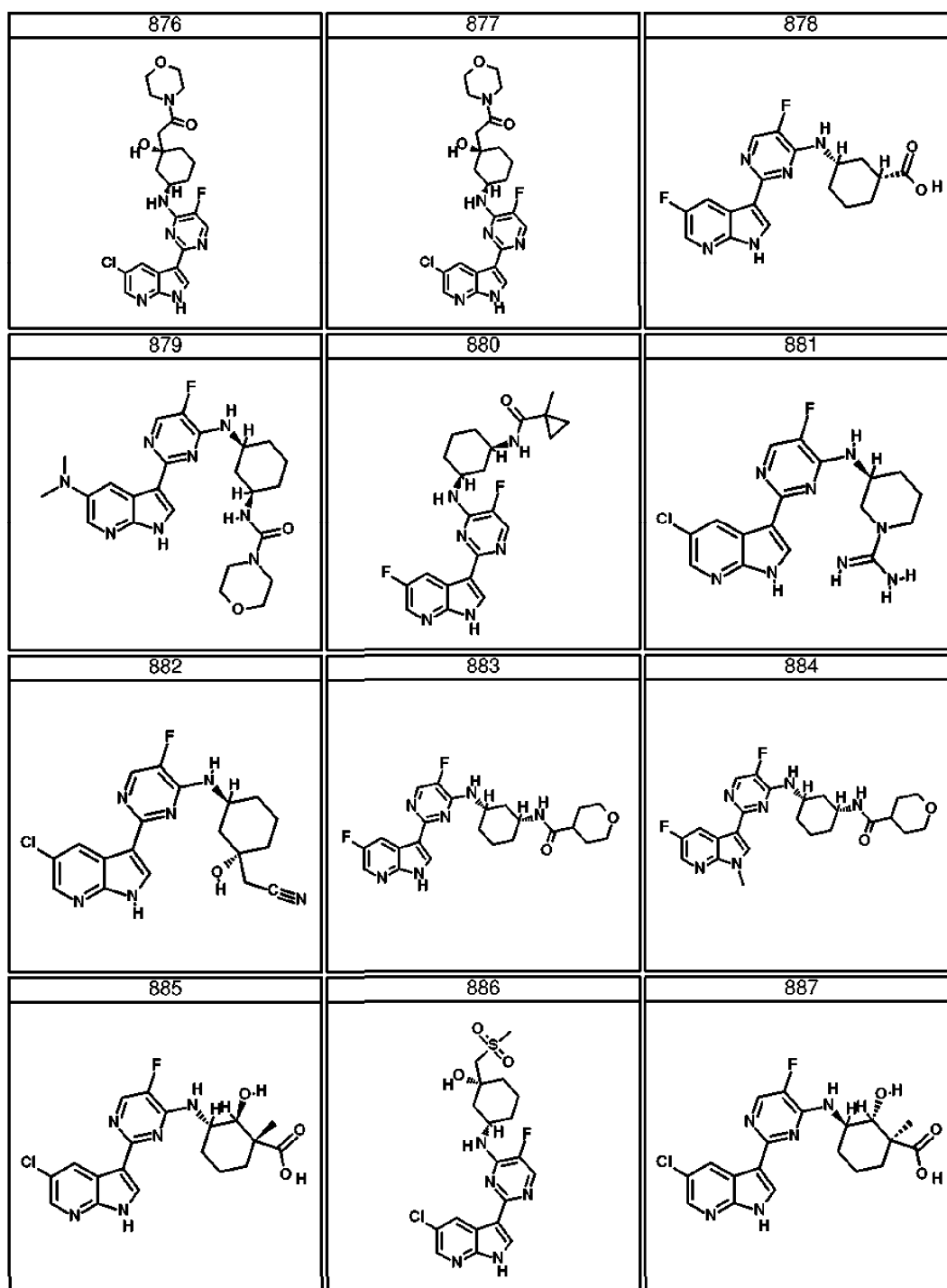
Фиг. 4



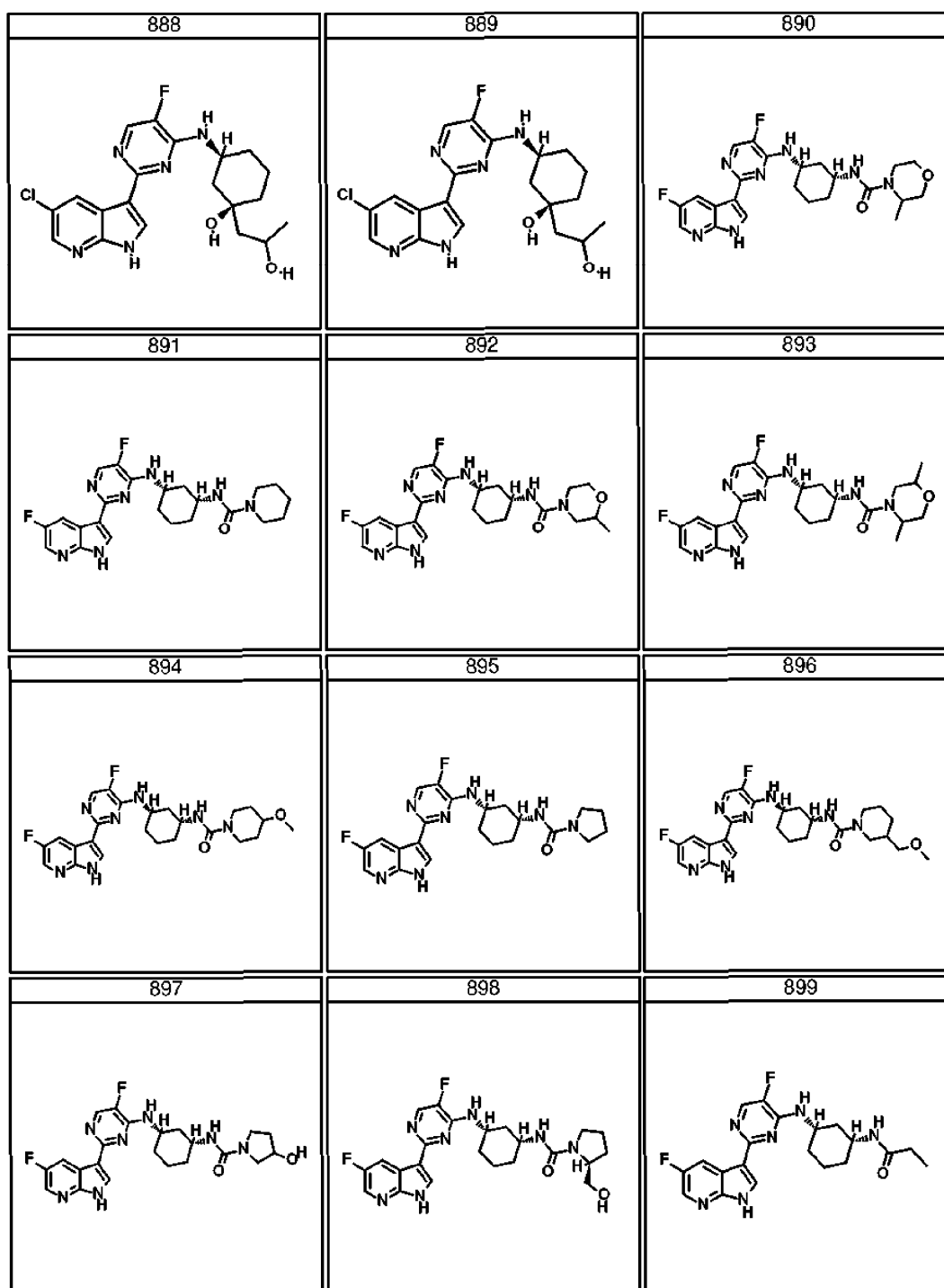
Фиг. 4



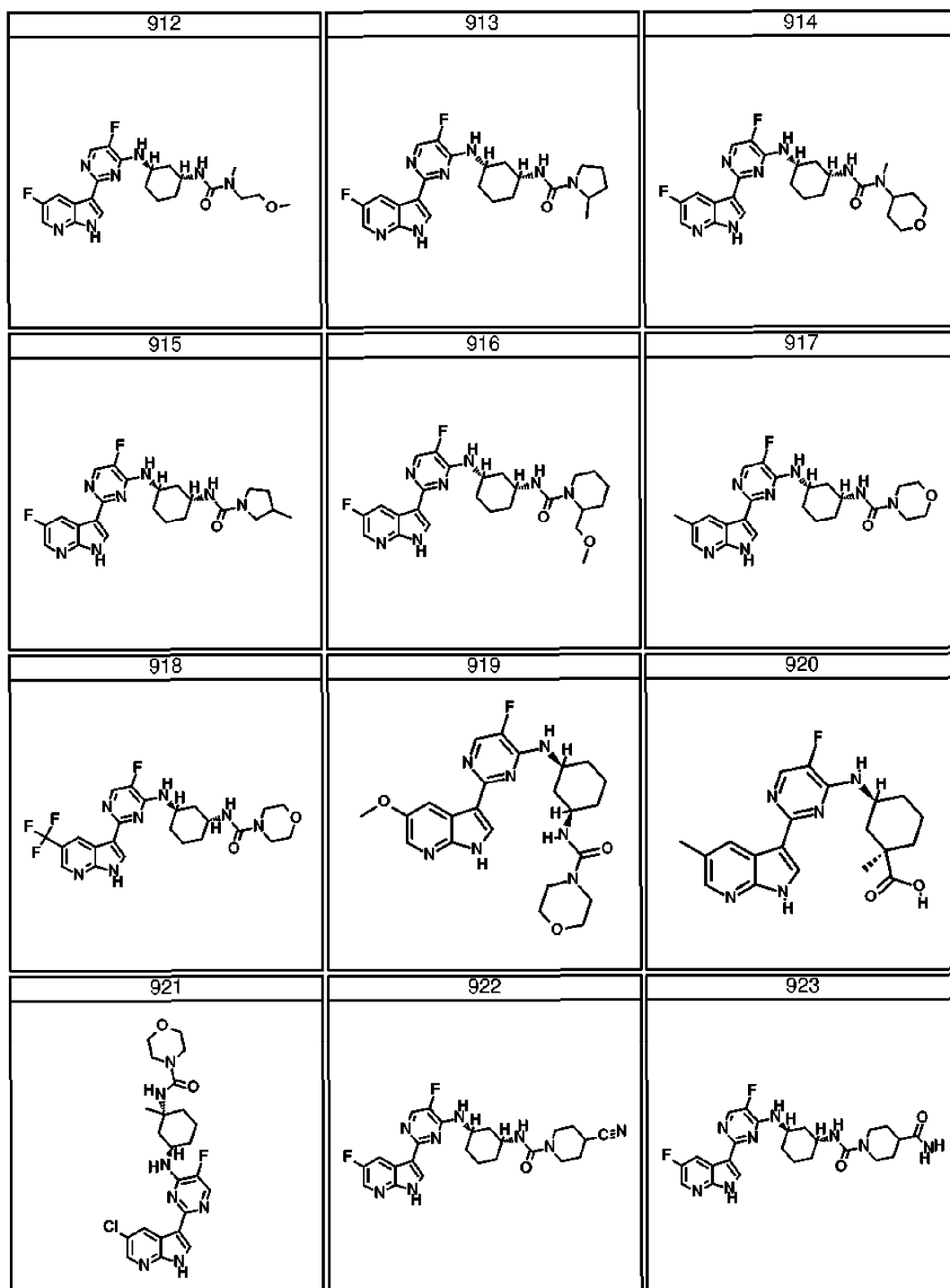
Фиг. 4



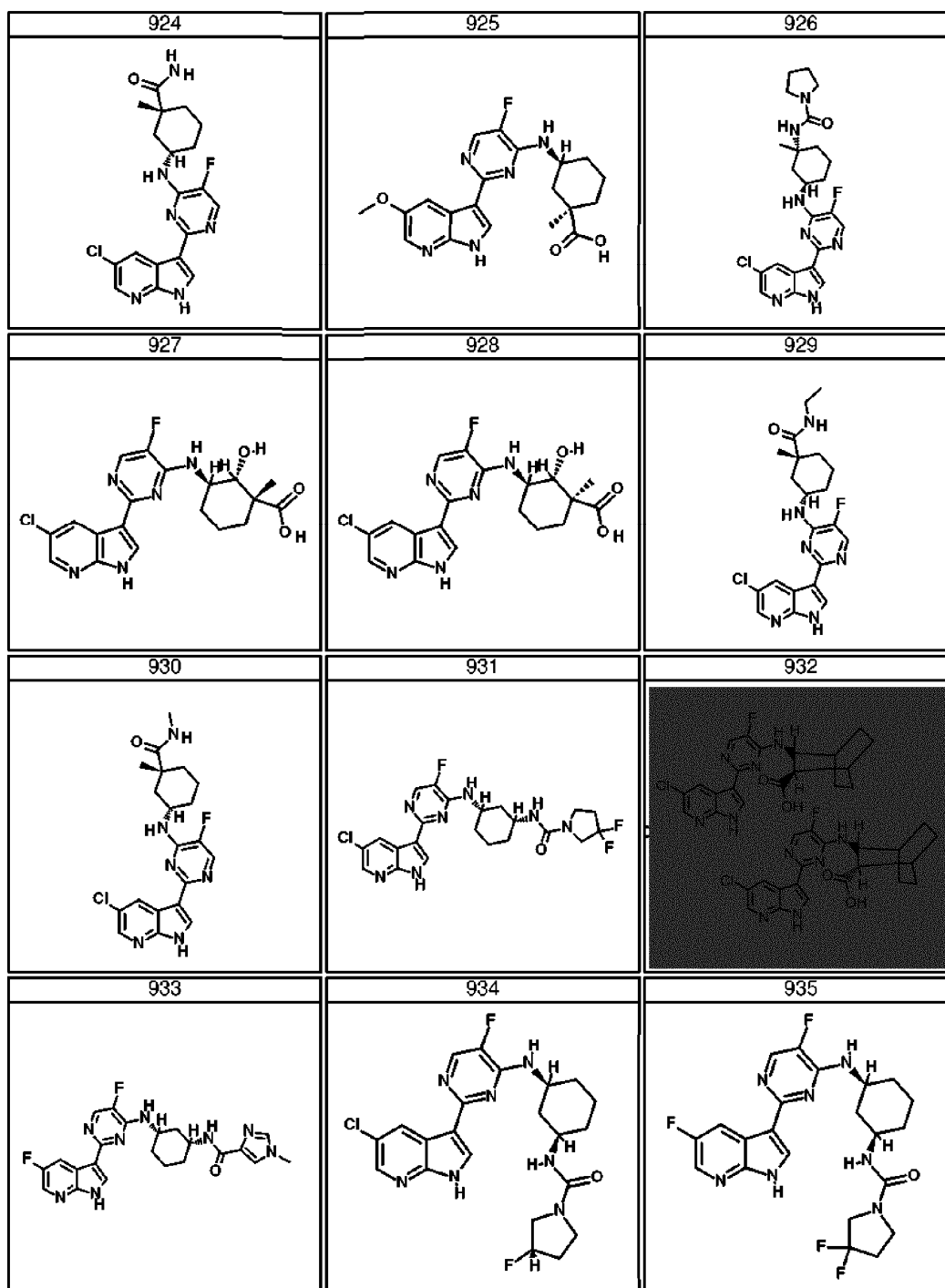
Фиг. 4



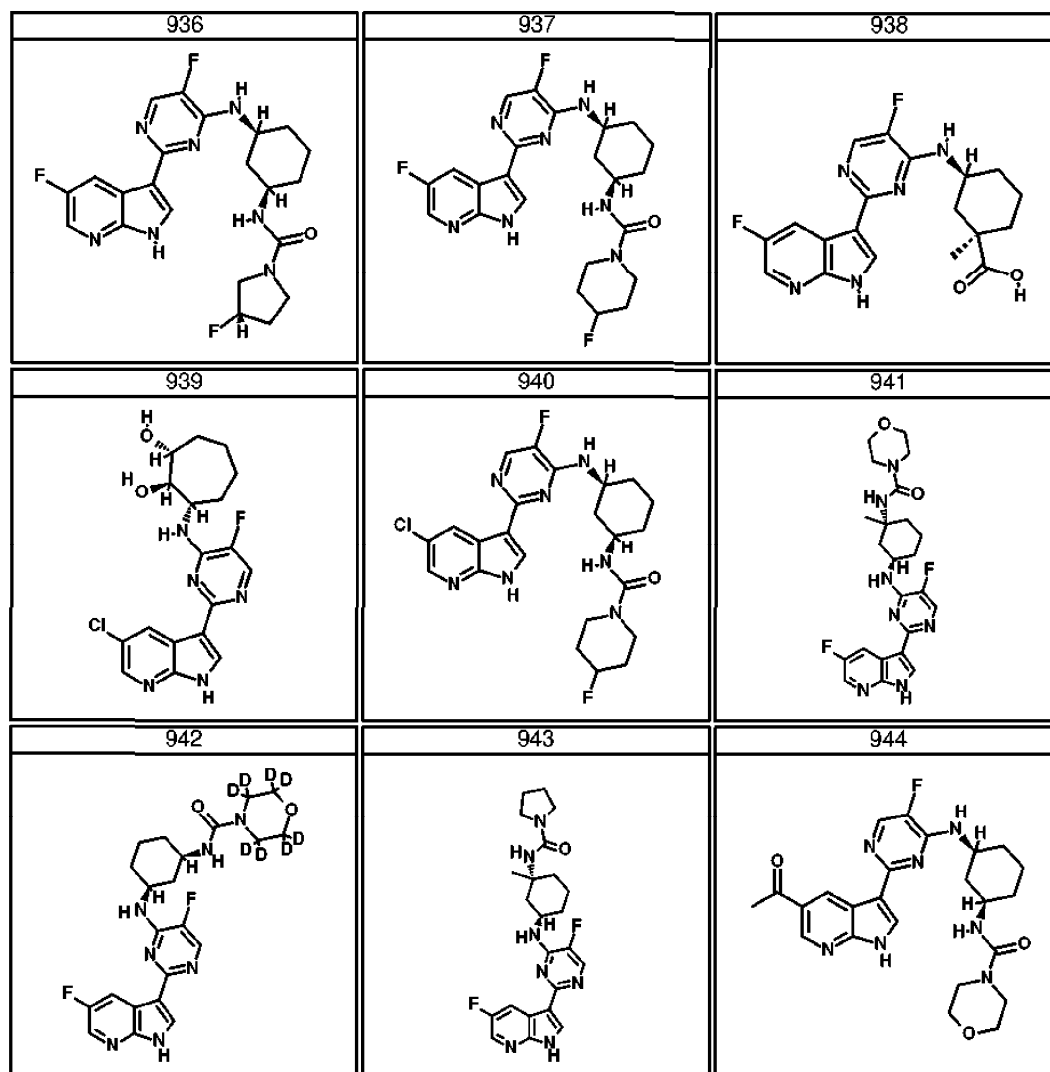
Фиг. 4



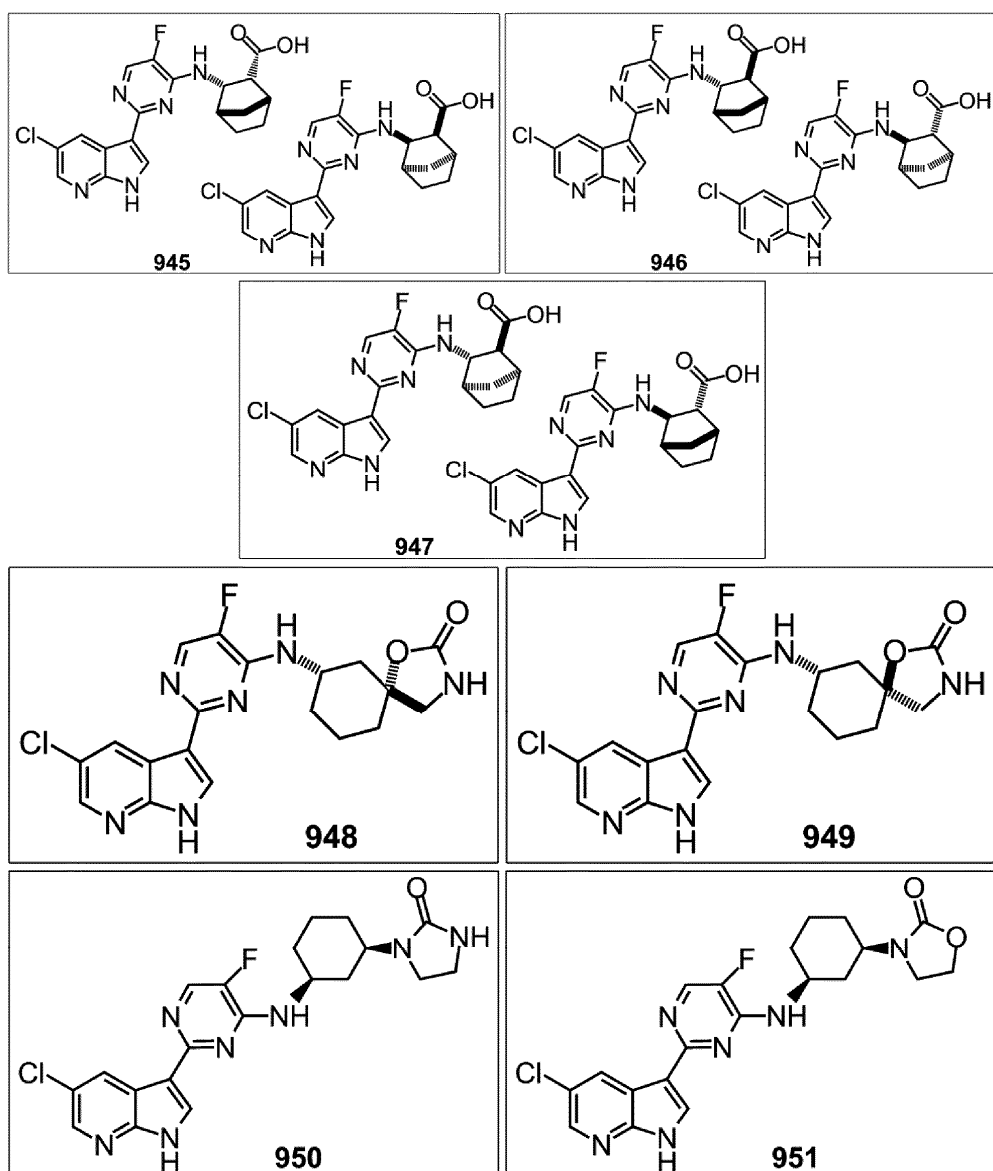
Фиг. 4



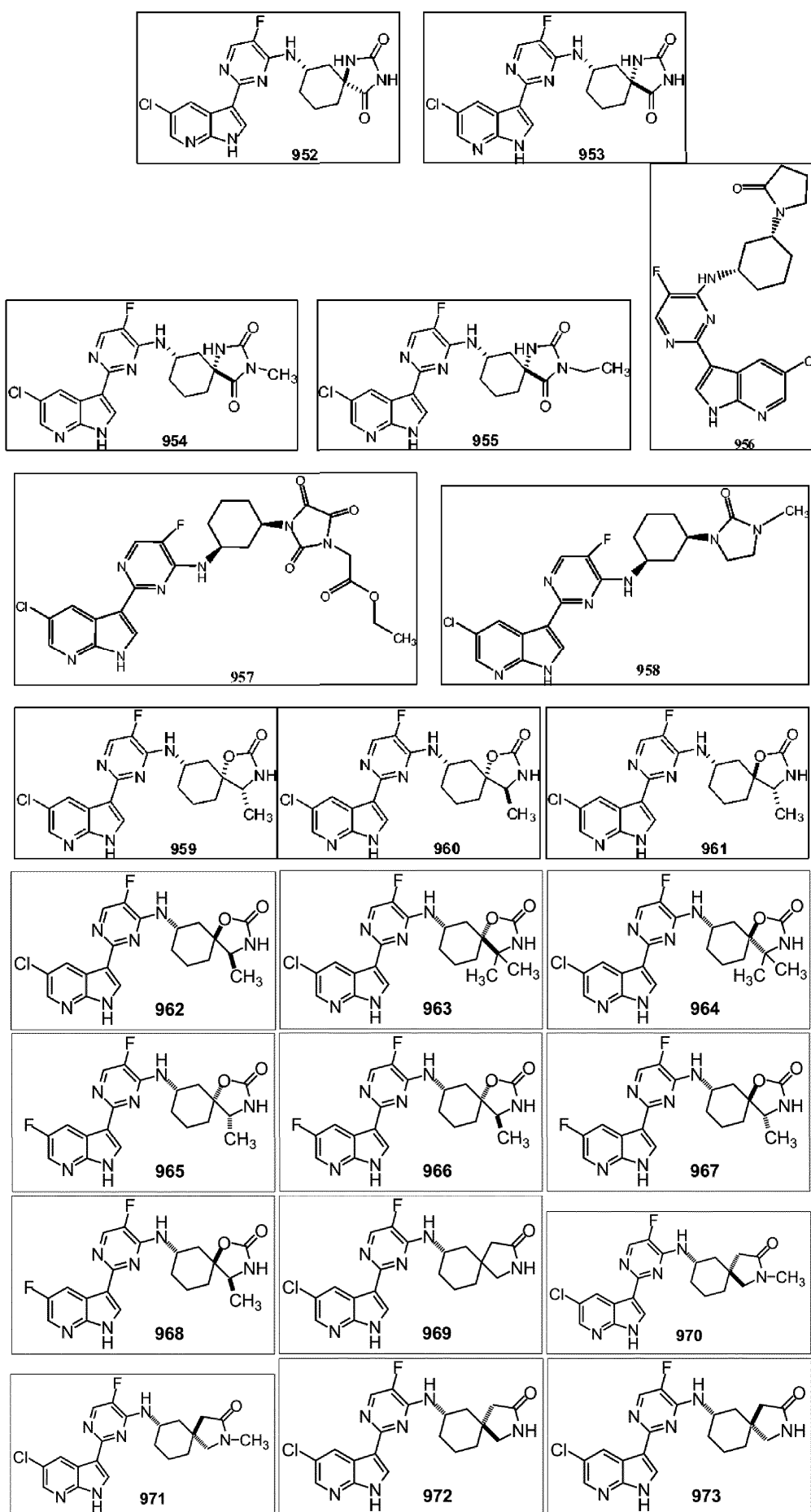
Фиг. 4



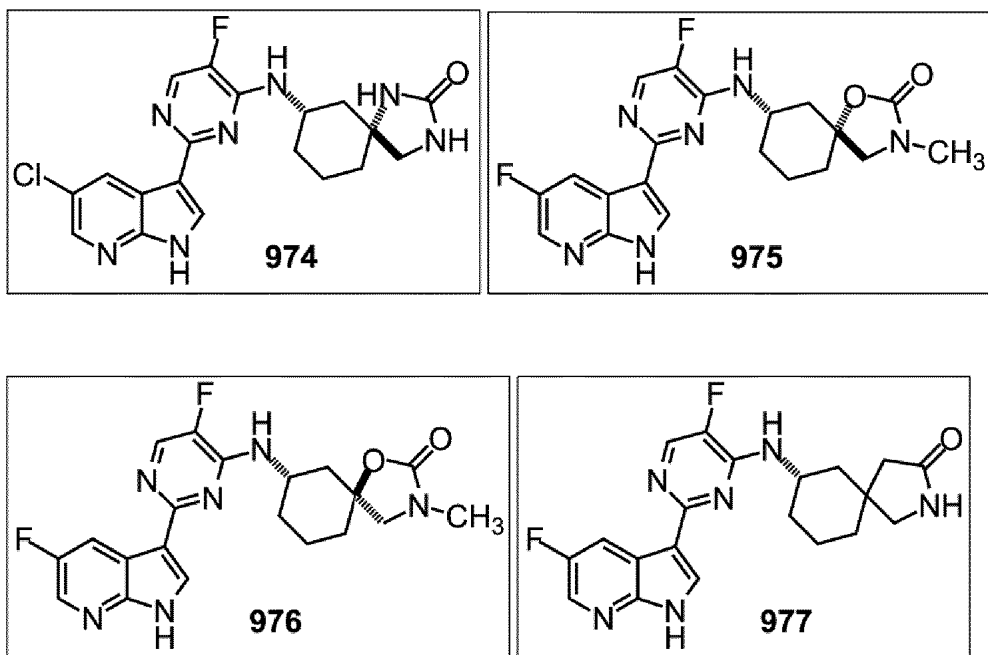
Фиг. 4



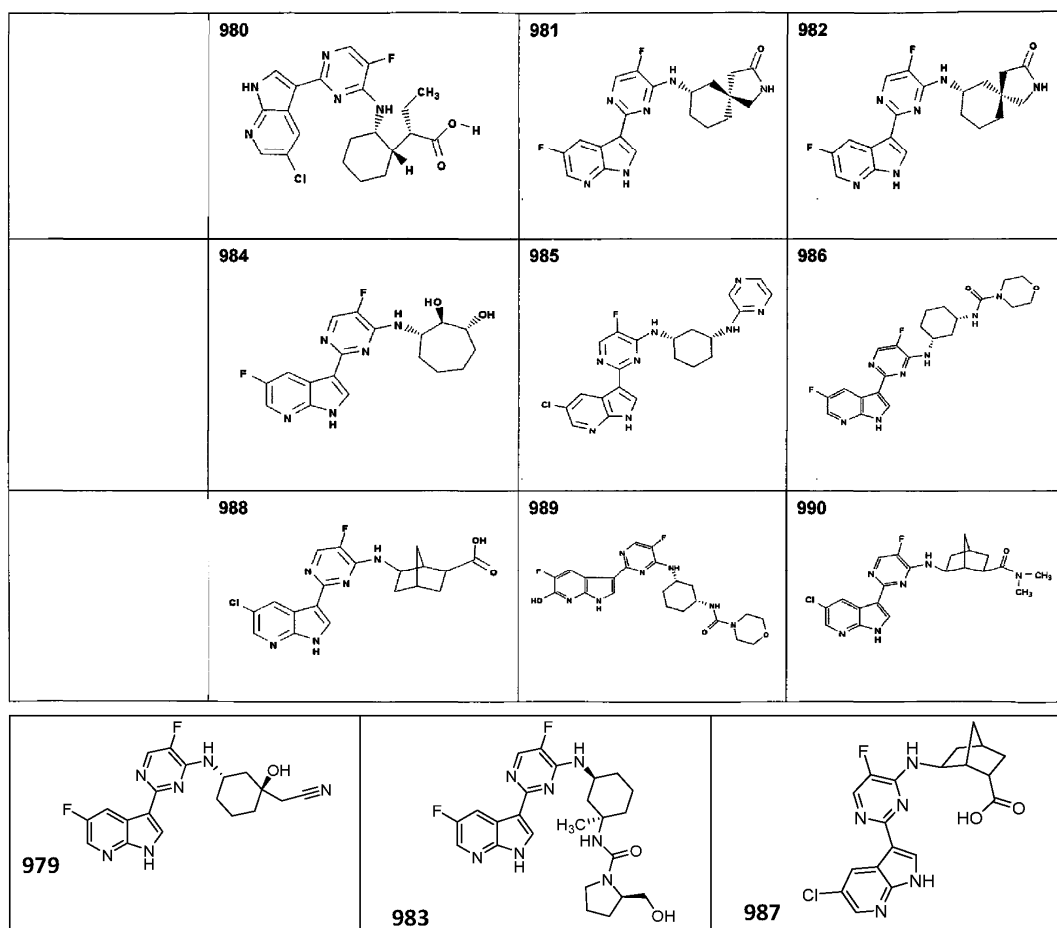
Фиг. 5



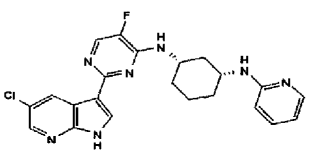
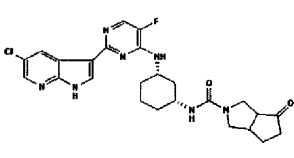
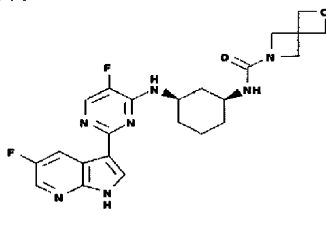
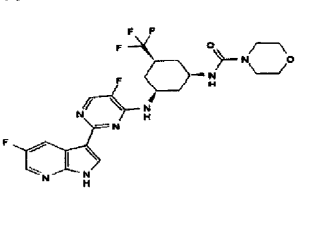
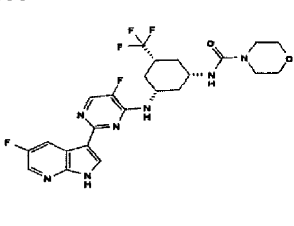
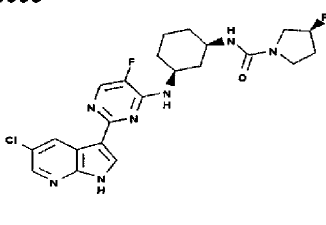
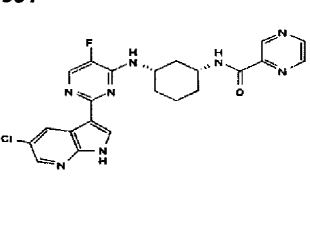
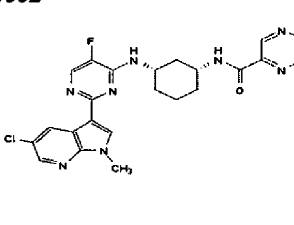
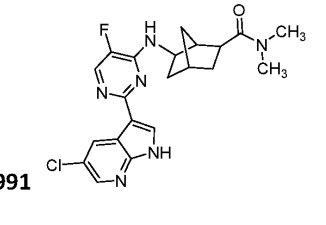
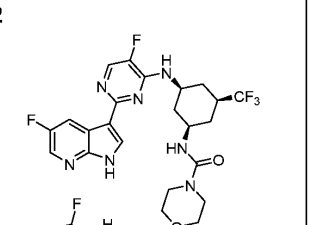
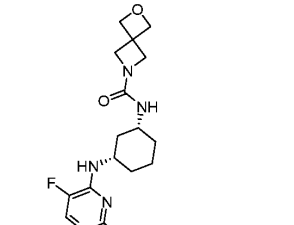
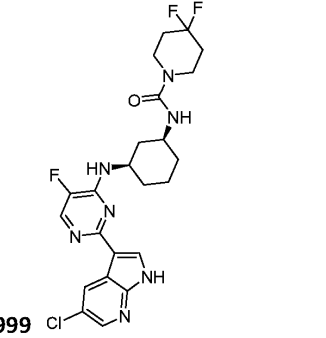
Фиг. 5



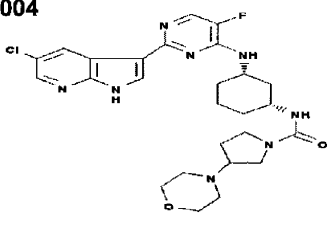
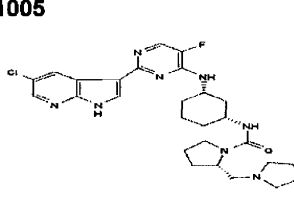
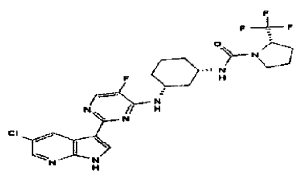
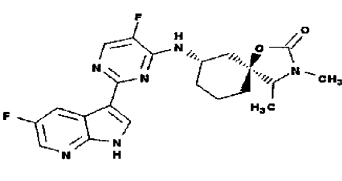
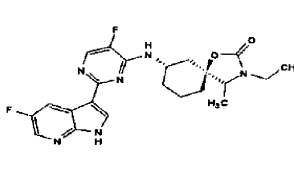
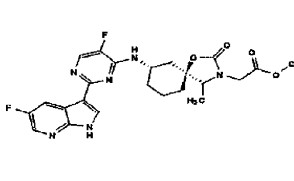
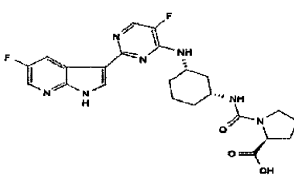
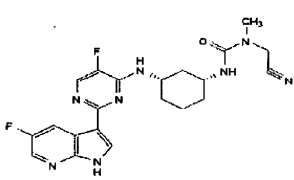
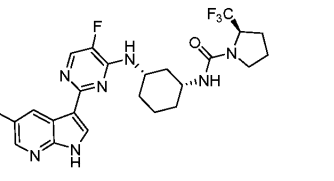
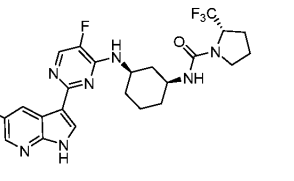
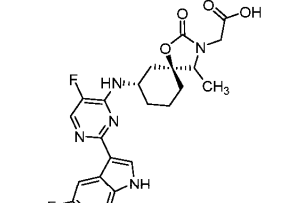
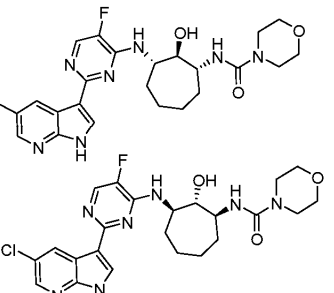
Фиг. 5



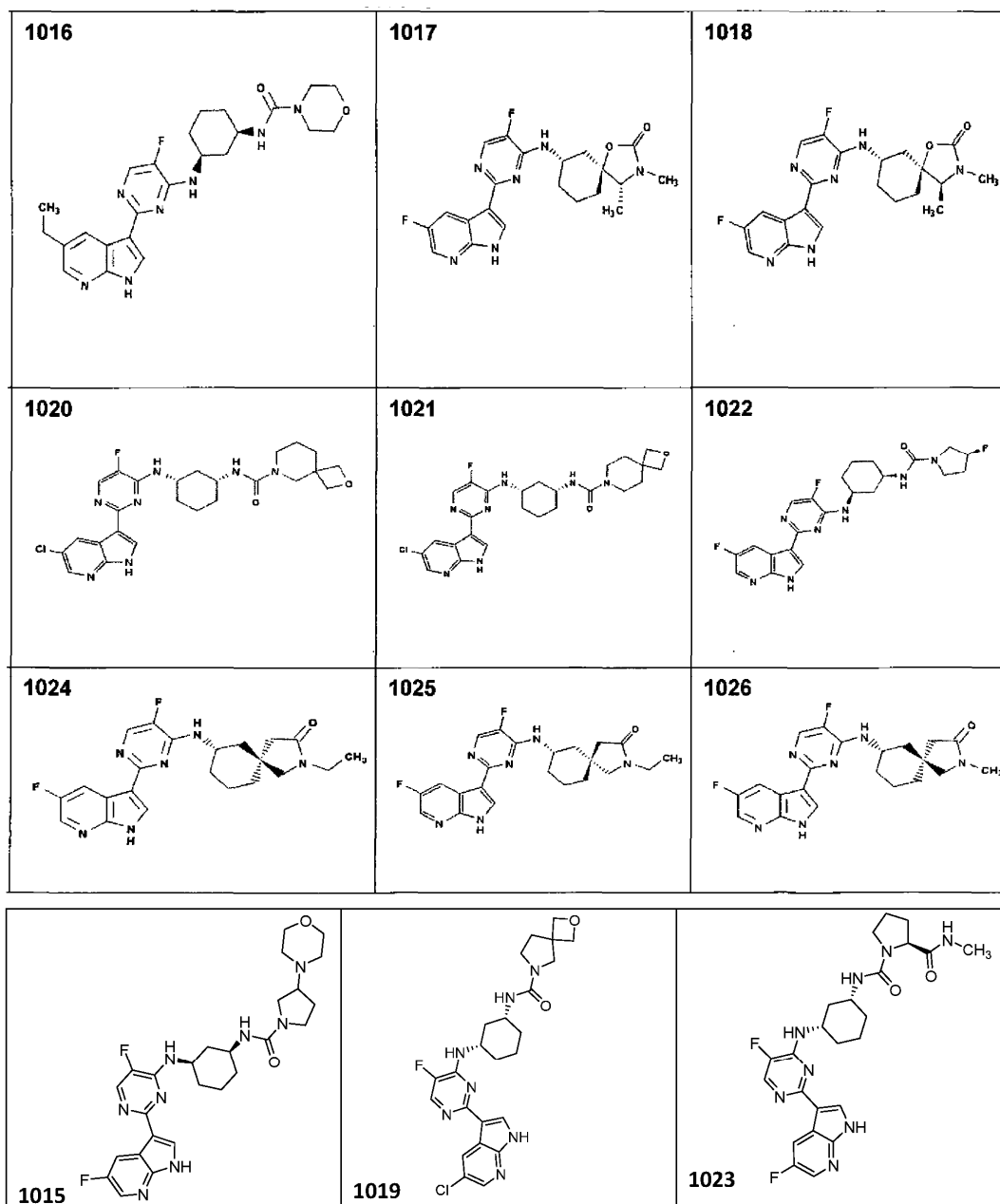
Фиг. 6

	993 	994 
996 	997 	998 
1000 	1001 	1002 
991 	992 	995 
999 		

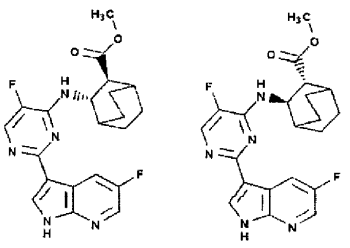
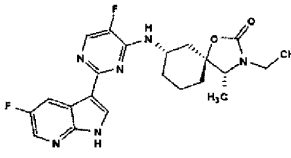
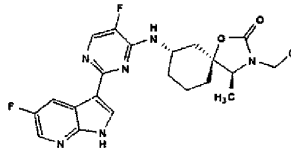
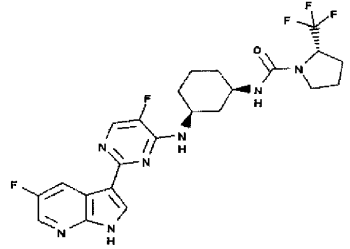
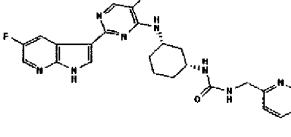
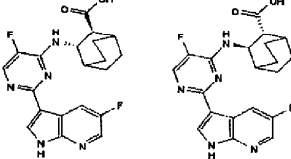
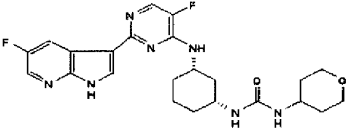
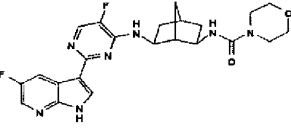
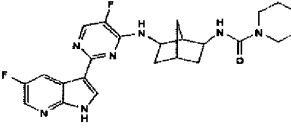
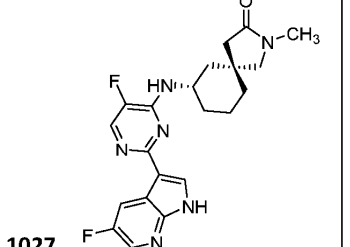
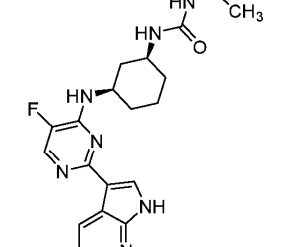
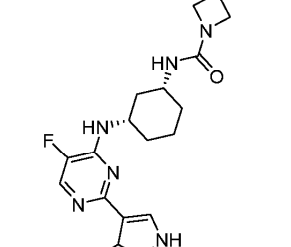
Фиг. 6

1004 	1005 	1006 
1008 	1009 	1010 
	1013 	1014 
1003 	1007 	1011 
1012 		

Фиг. 6



Фиг. 6

1028 	1029 	1030 
1032 	1033 	1034 
1036 	1037 	1038 
1027 	1031 	1035 

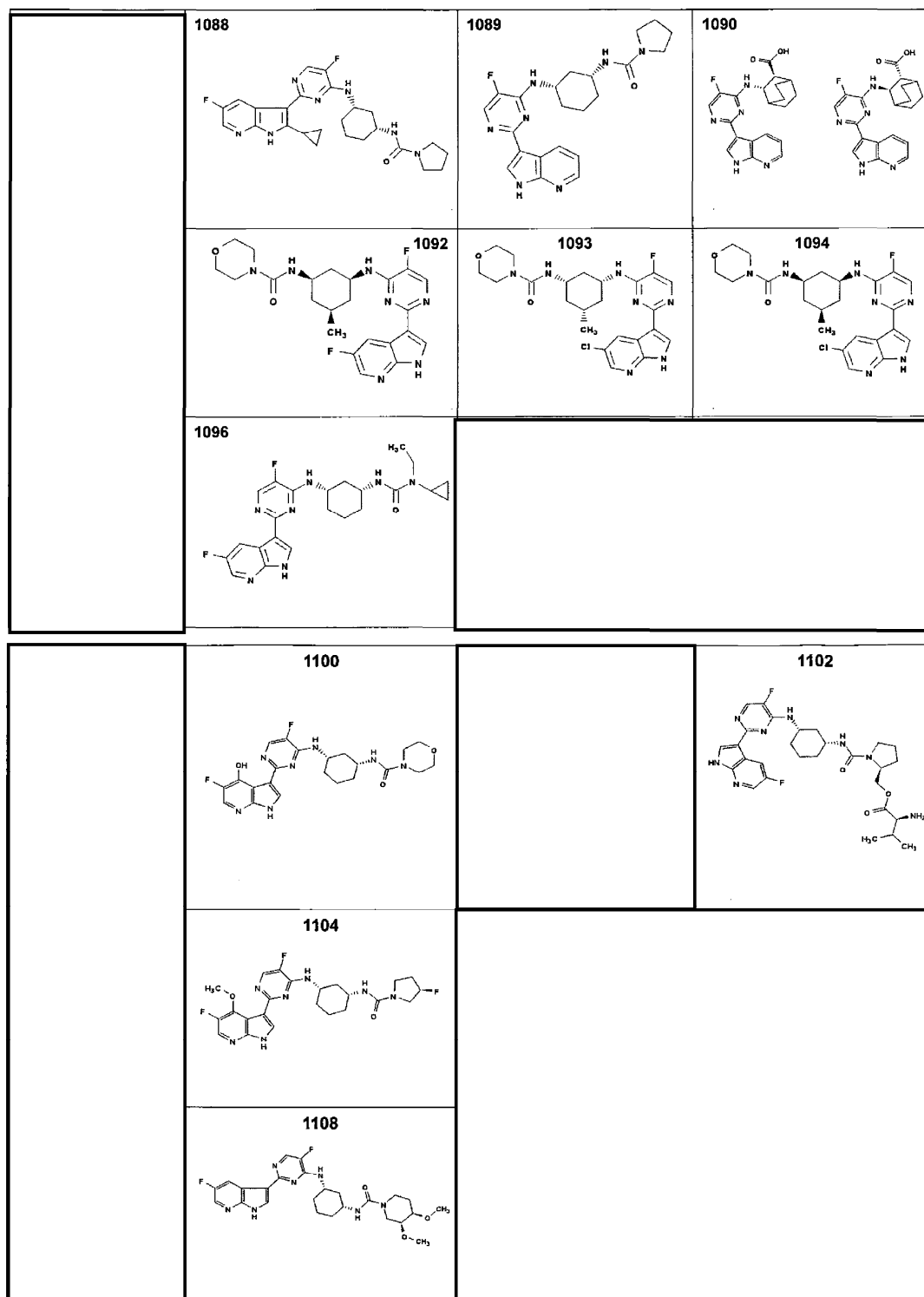
Фиг. 6

1039	1040	1041	1042
1044	1045	1046	1048
1049	1050	1052	1053
1054	1056	1060	

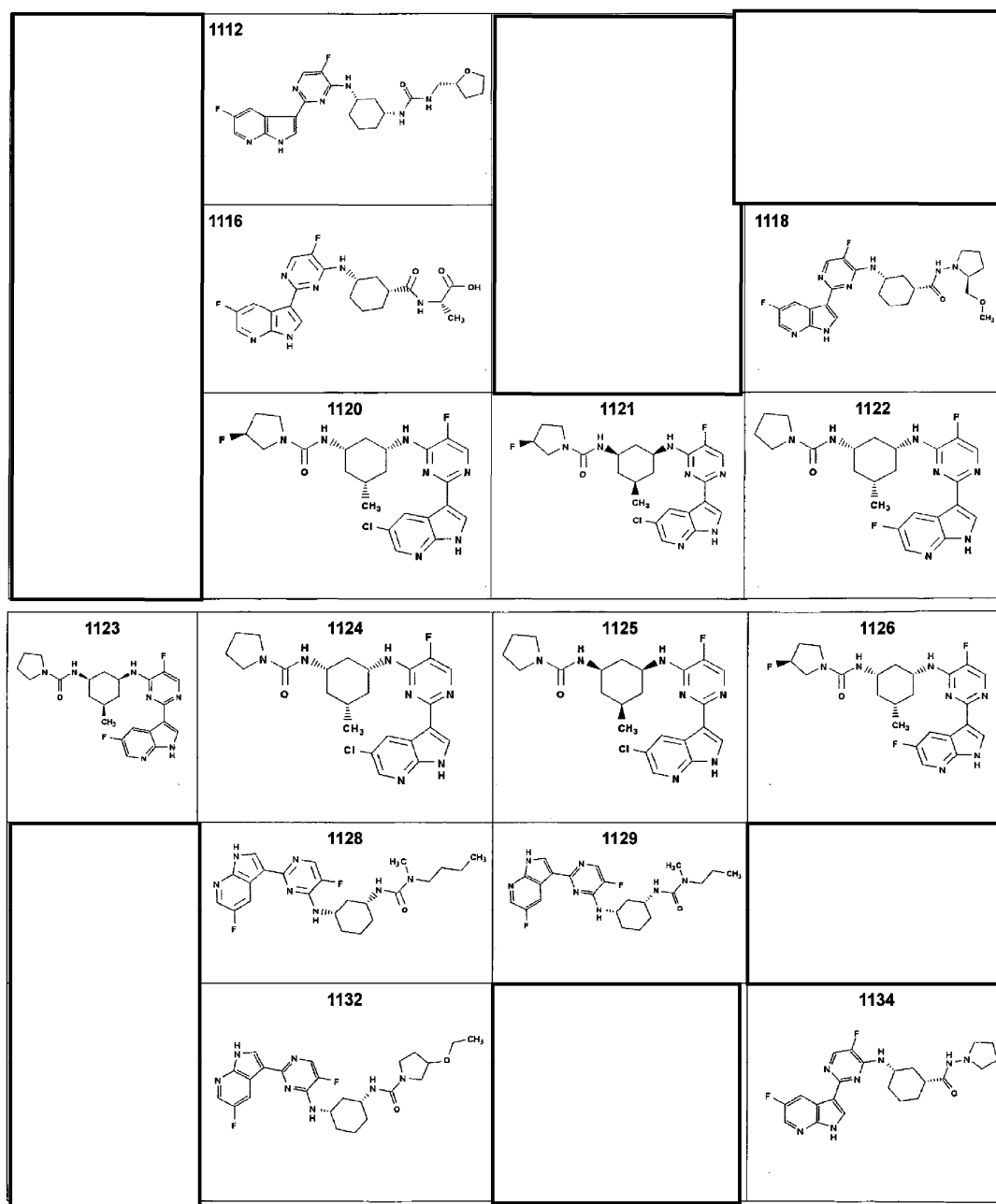
Фиг. 6

	1064		1066
	1068		1070
1071		1073	1074
	1076	1077	1078
	1080		1082
	1084		

Фиг. 6



Фиг. 6



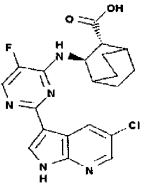
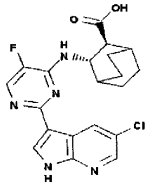
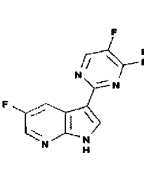
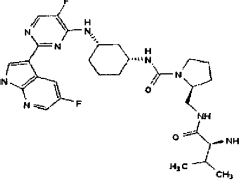
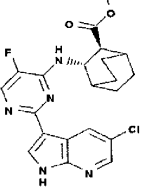
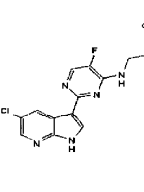
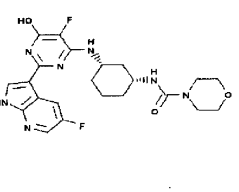
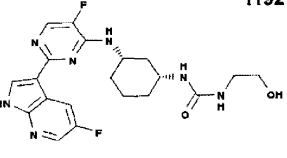
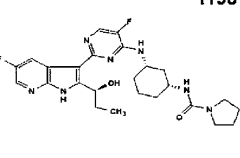
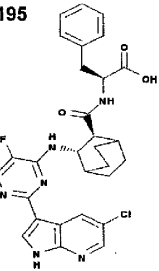
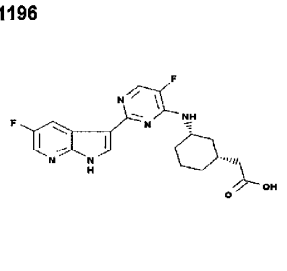
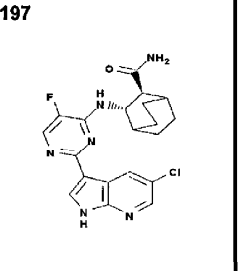
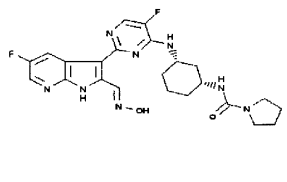
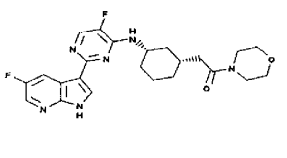
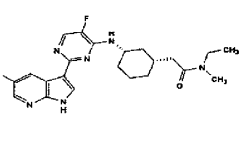
Фиг. 6

	1136 	1137 	1138
	1140 	1141 	1142
	1144 	1145 	1146
	1148 		
	1152 	1153 	1154
	1156 	1157 	1158

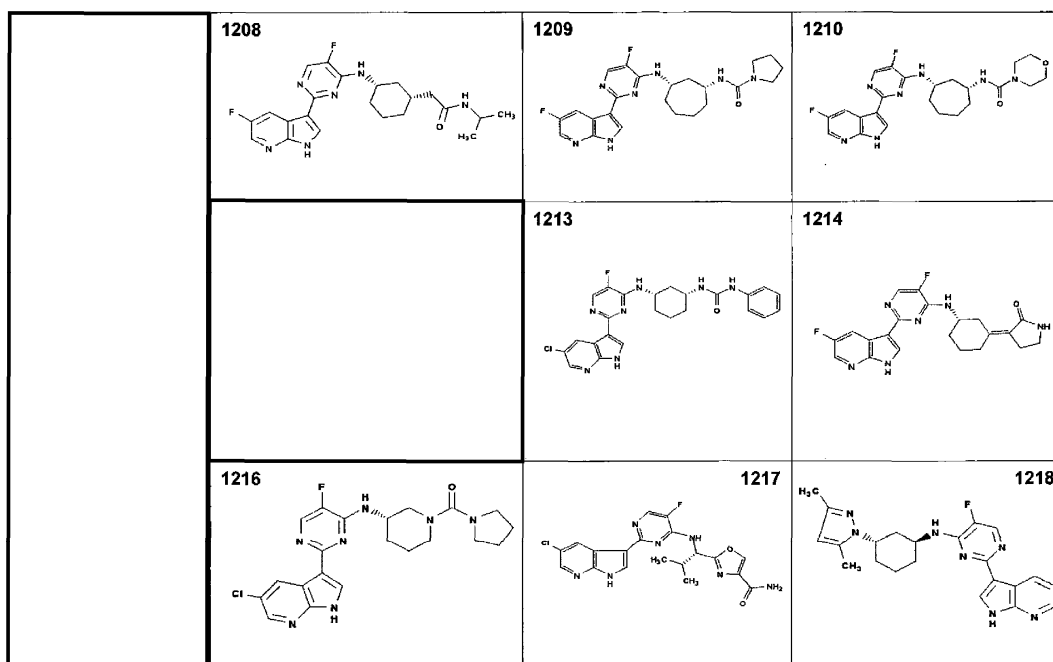
Фиг. 6

	1160 	1161 	1162
	1164 	1165 	1166
	1168 		
	1172 	1173 	
1175 	1176 	1177 	1178
1179 	1180 		

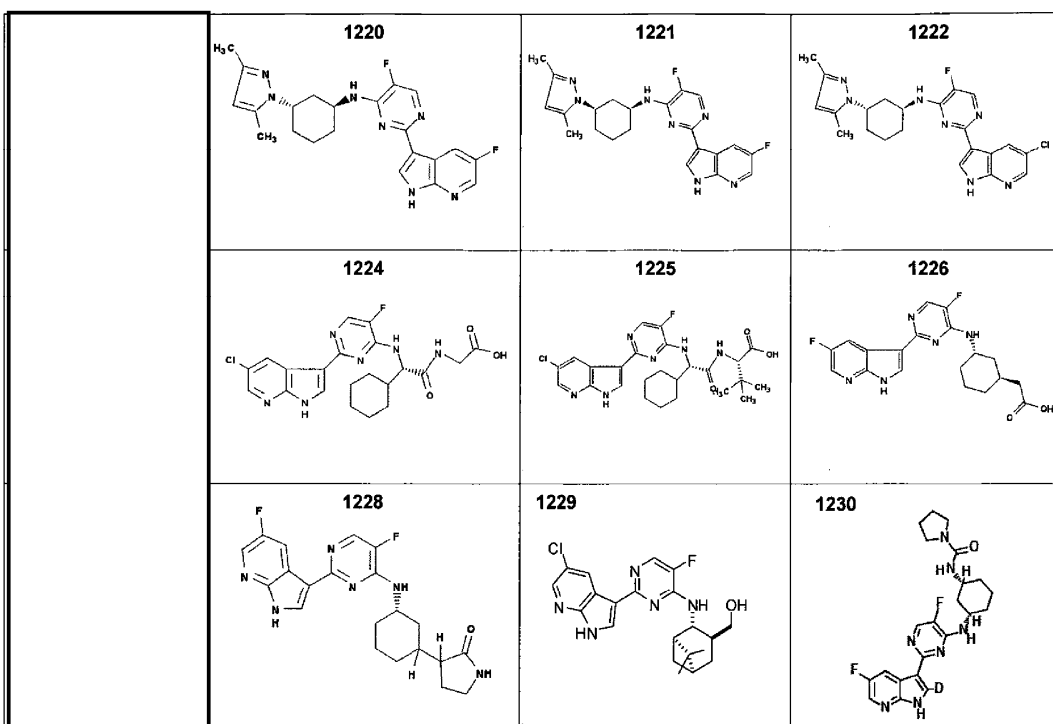
Фиг. 6

1183 	1184 	1185 	1186 
1187 		1189 	1190 
	1192 	1193 	
1195 	1196 	1197 	
	1200 		
	1204 		
			1206 

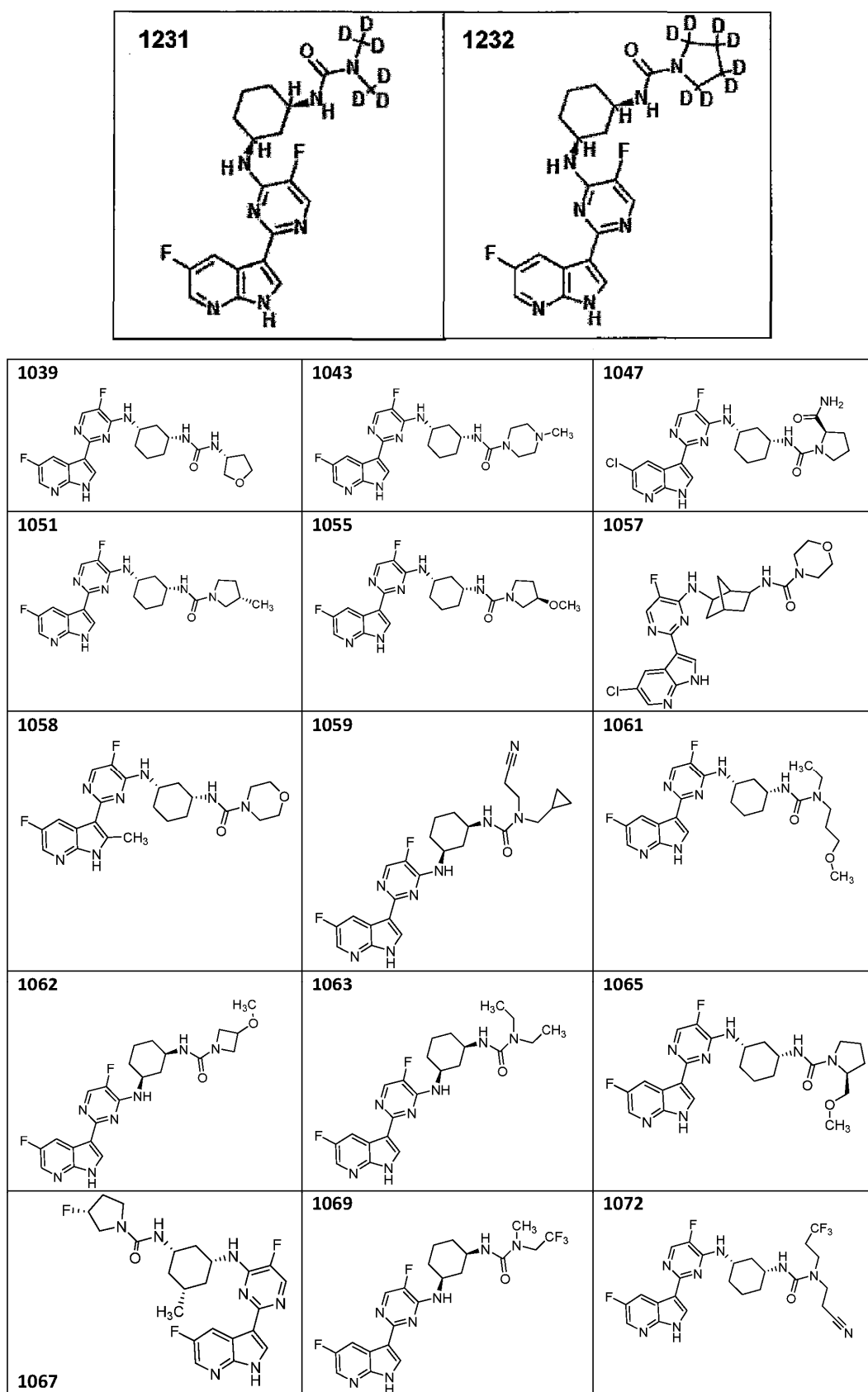
Фиг. 6



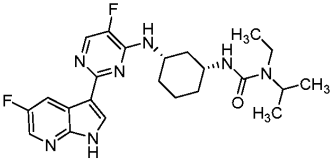
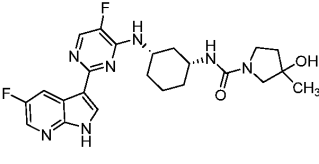
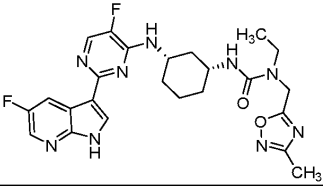
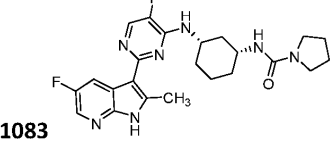
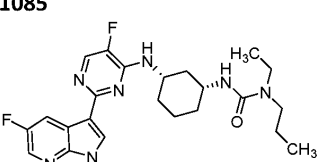
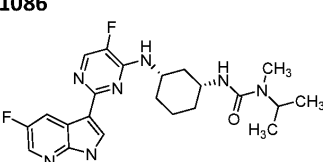
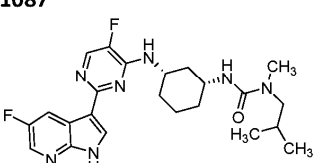
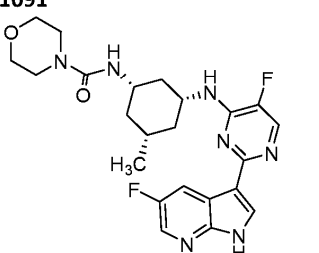
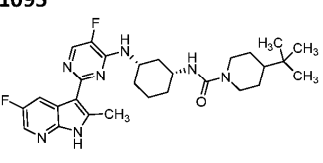
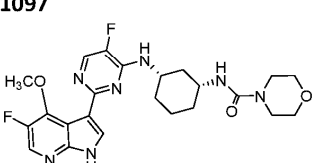
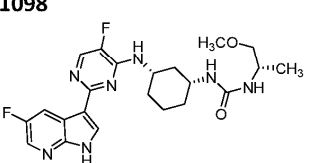
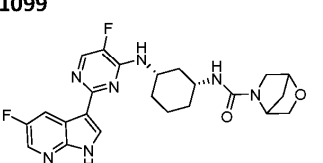
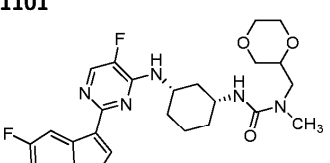
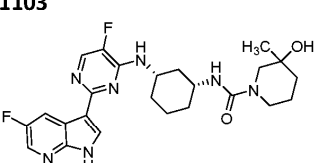
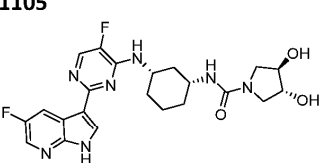
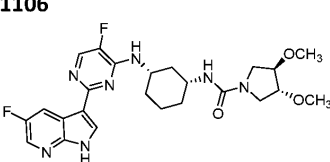
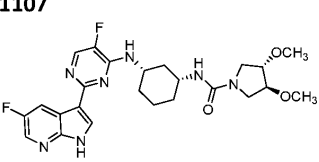
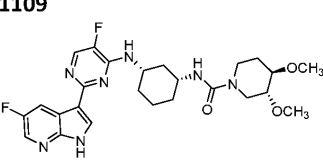
Фиг. 6



Фиг. 6



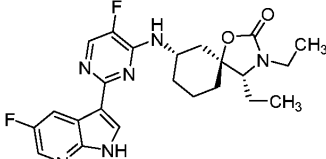
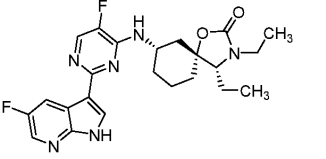
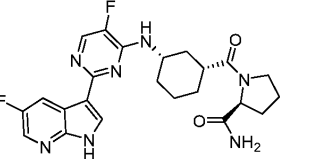
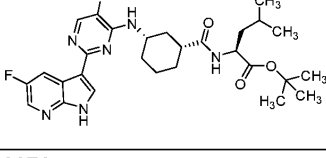
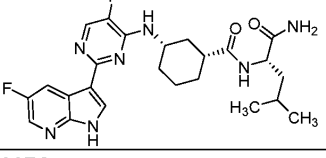
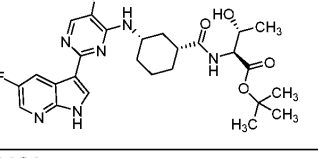
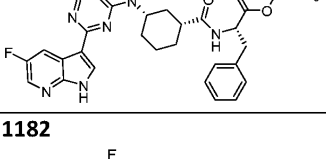
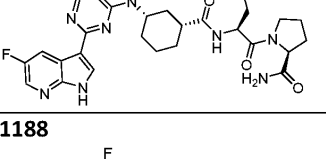
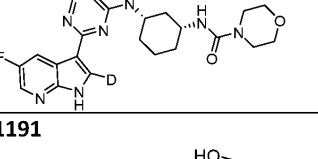
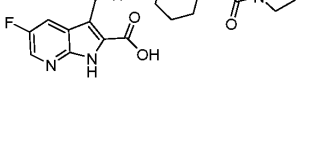
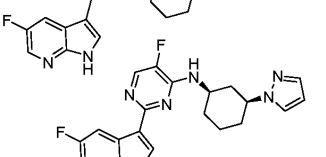
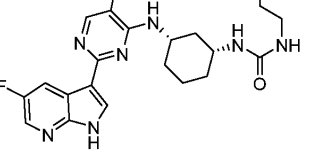
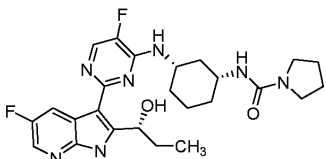
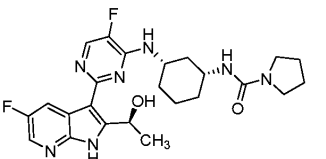
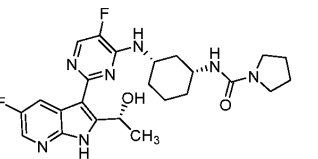
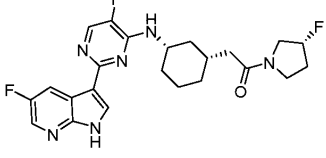
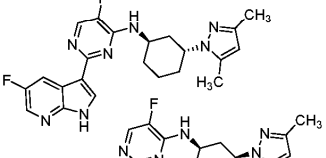
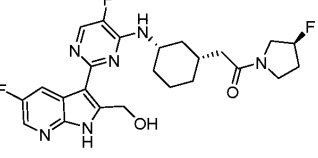
Фиг. 6

1075 	1079 	1081 
1083 	1085 	1086 
1087 	1091 	1095 
1097 	1098 	1099 
1101 	1103 	1105 
1106 	1107 	1109 

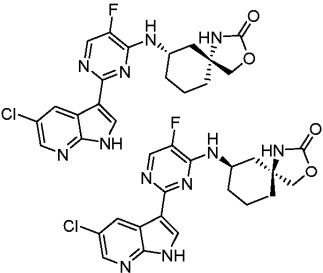
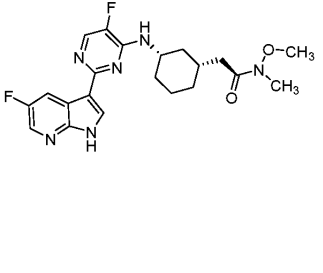
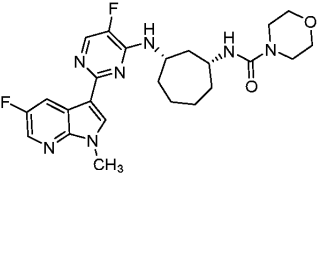
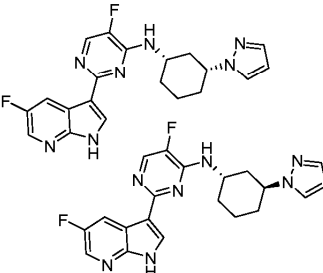
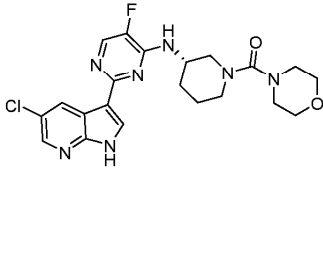
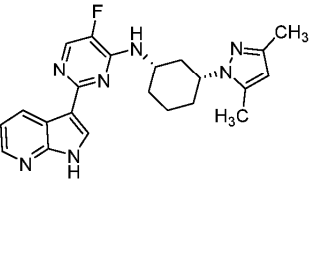
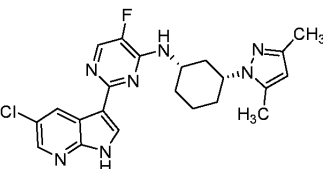
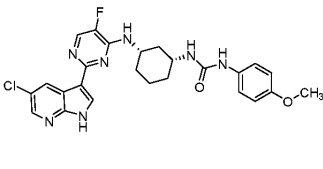
Фиг. 6

1110	1111	1113
1114	1115	1117
1119	1127	1130
1131	1133	1135
1139	1143	1147
1149	1150	1151

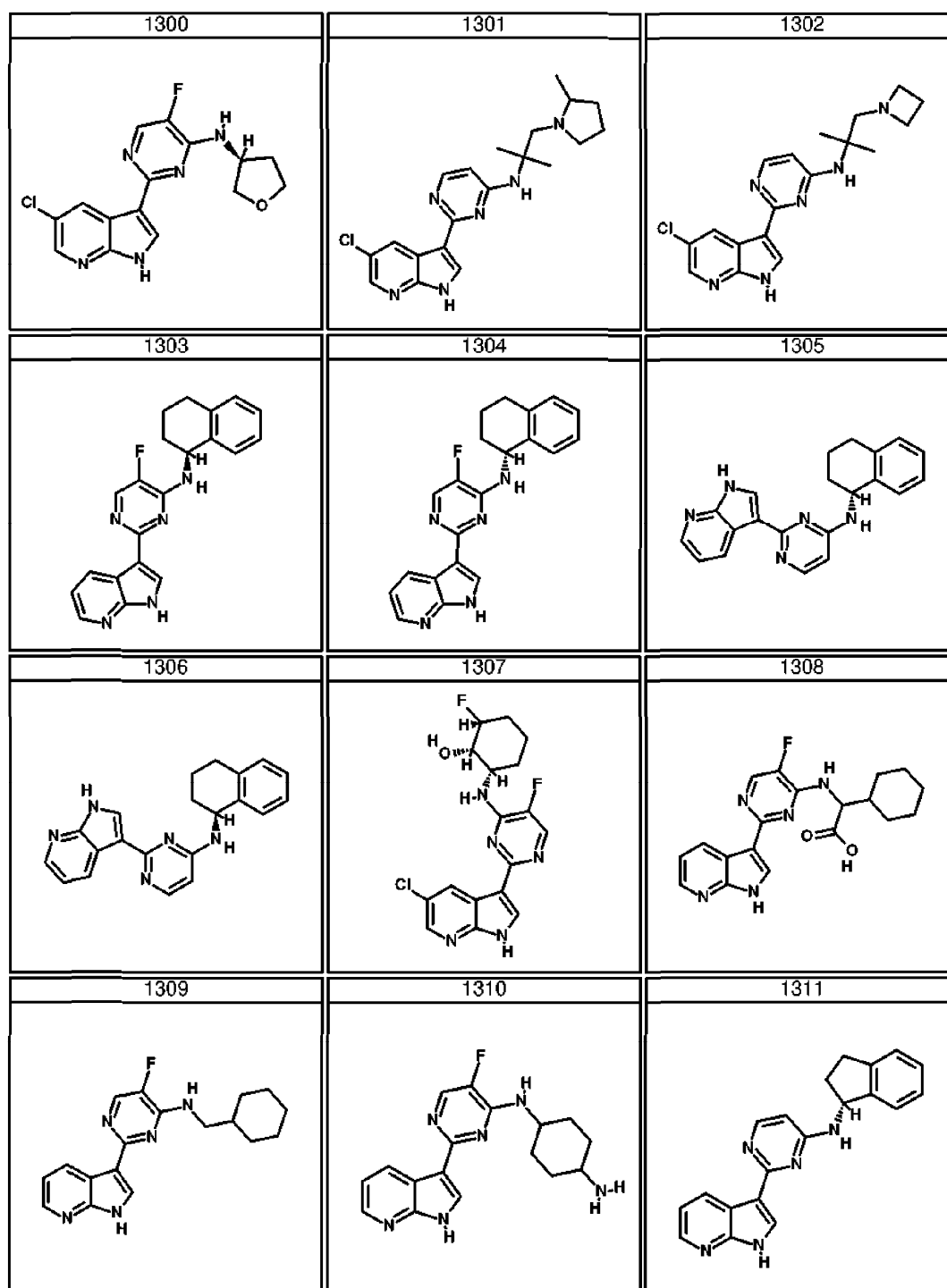
Фиг. 6

1155 	1159 	1163 
1167 	1169 	1170 
1171 	1174 	1181 
1182 	1188 	1191 
1194 	1198 	1199 
1201 	1202 	1203 

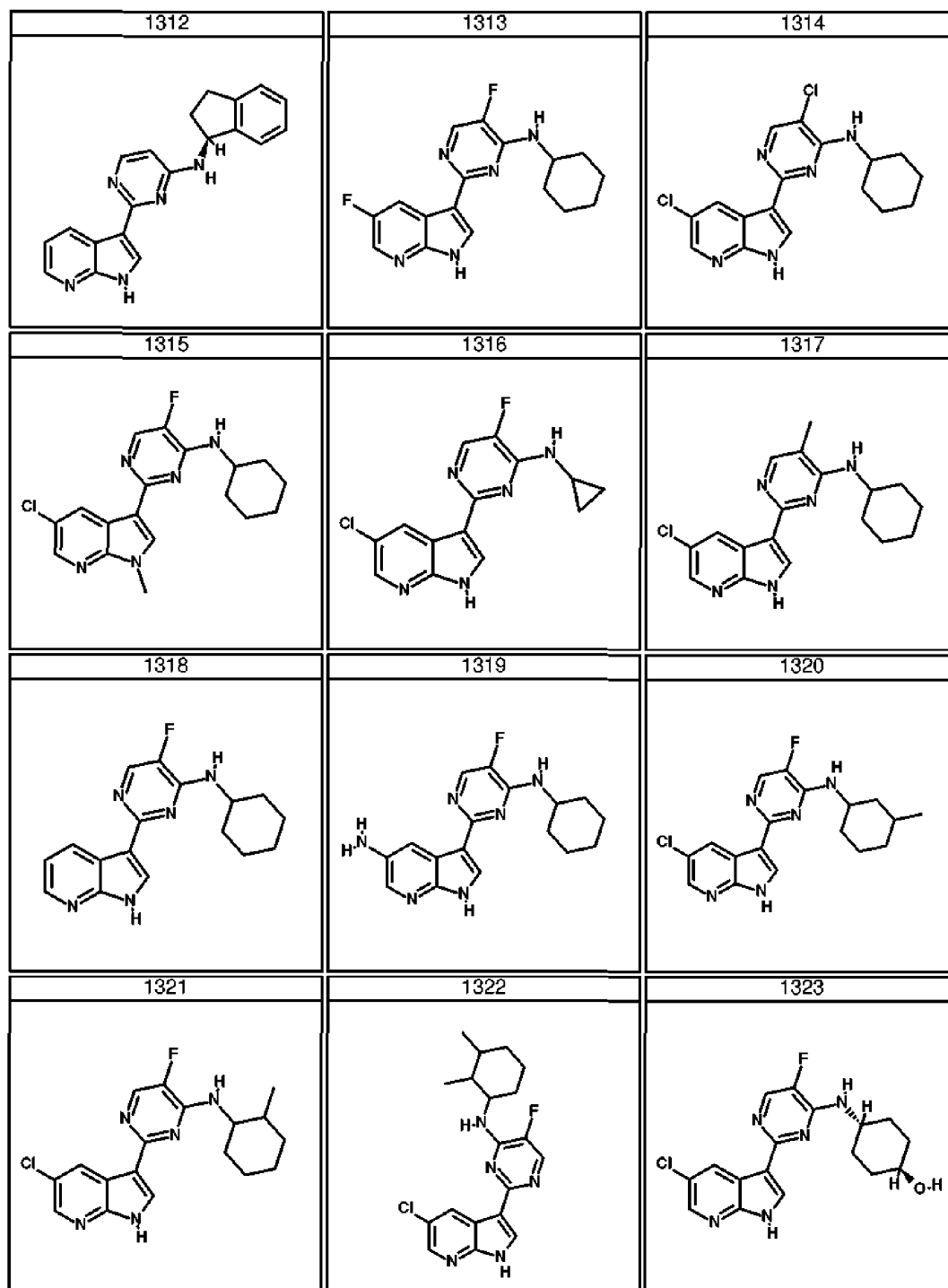
Фиг. 6

1205 	1207 	1211 
1212 	1215 	1219 
1223 	1227 	

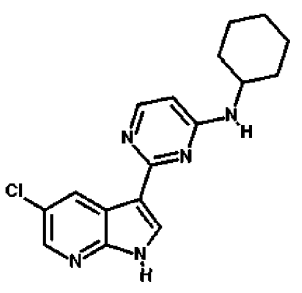
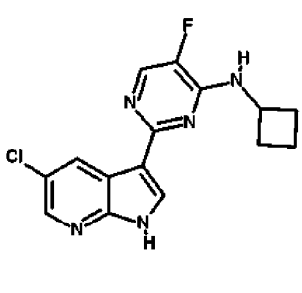
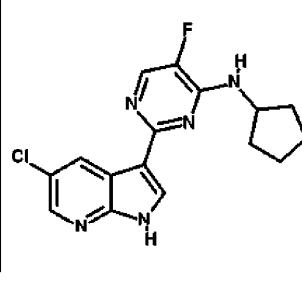
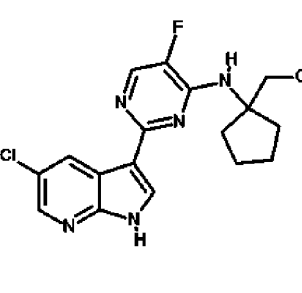
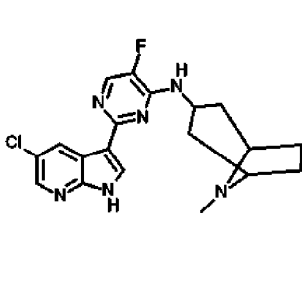
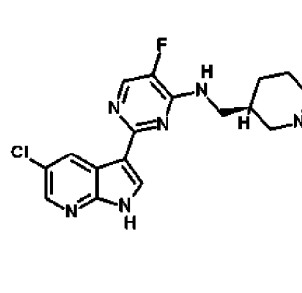
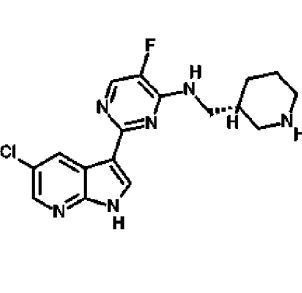
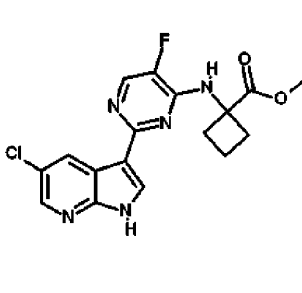
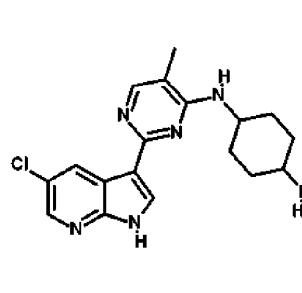
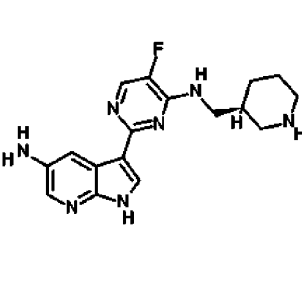
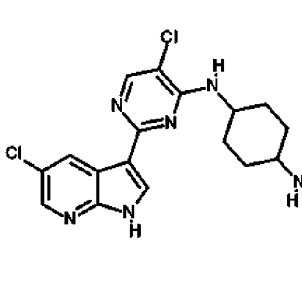
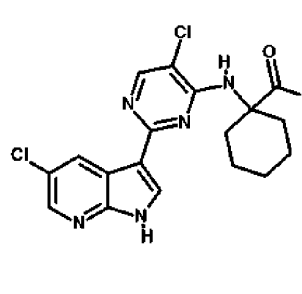
Фиг. 6



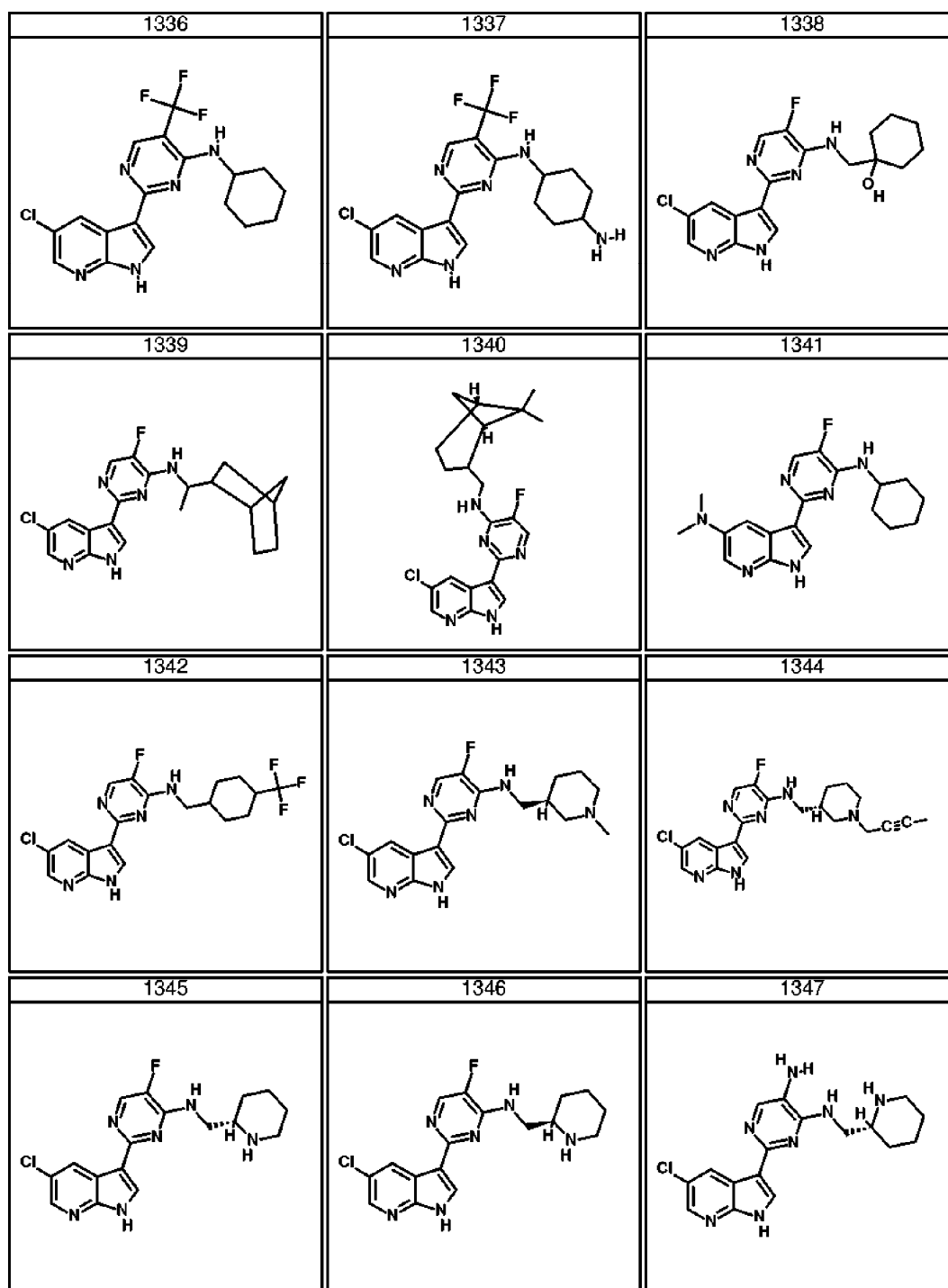
Фиг. 7



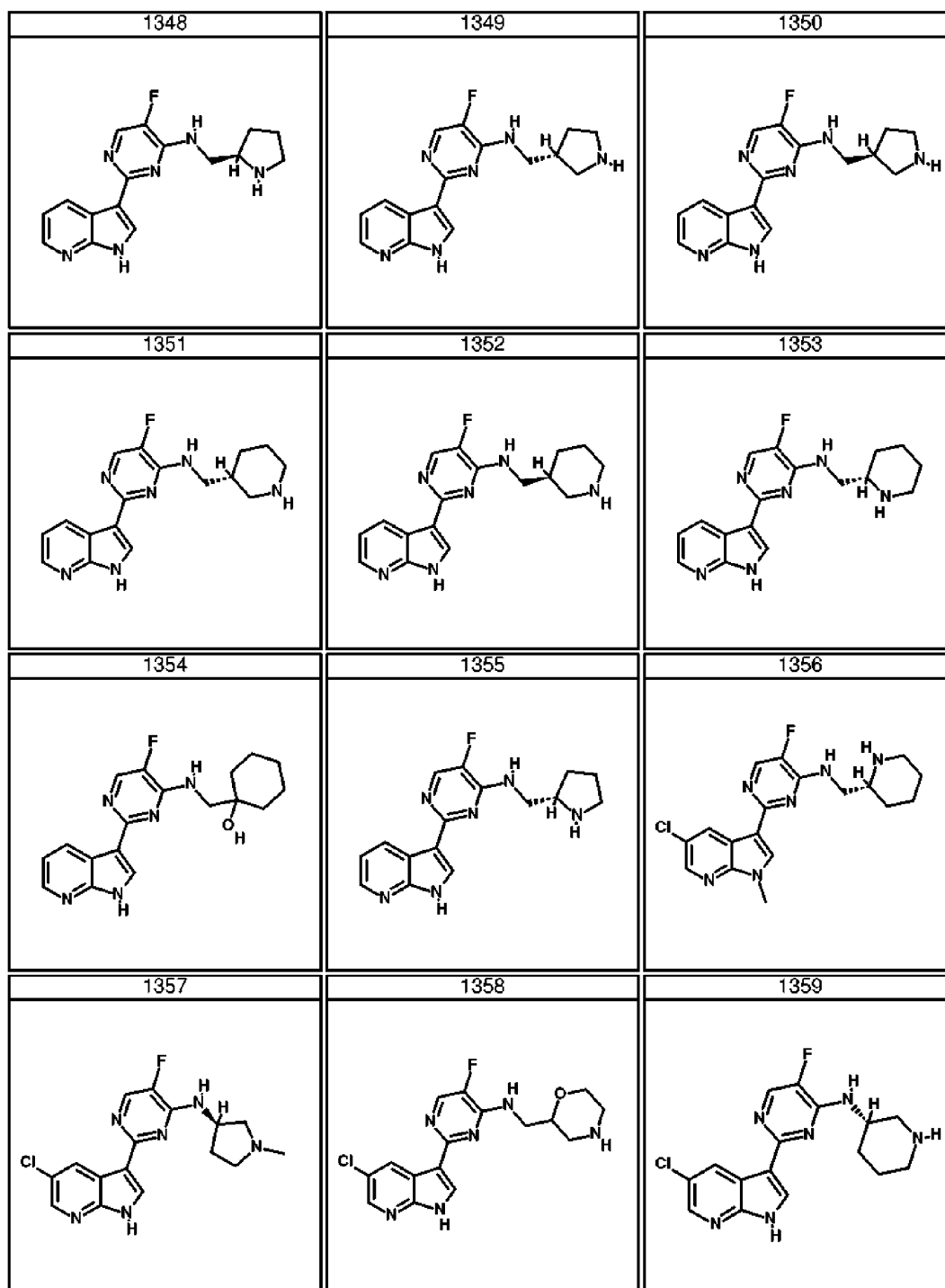
Фиг. 7

1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

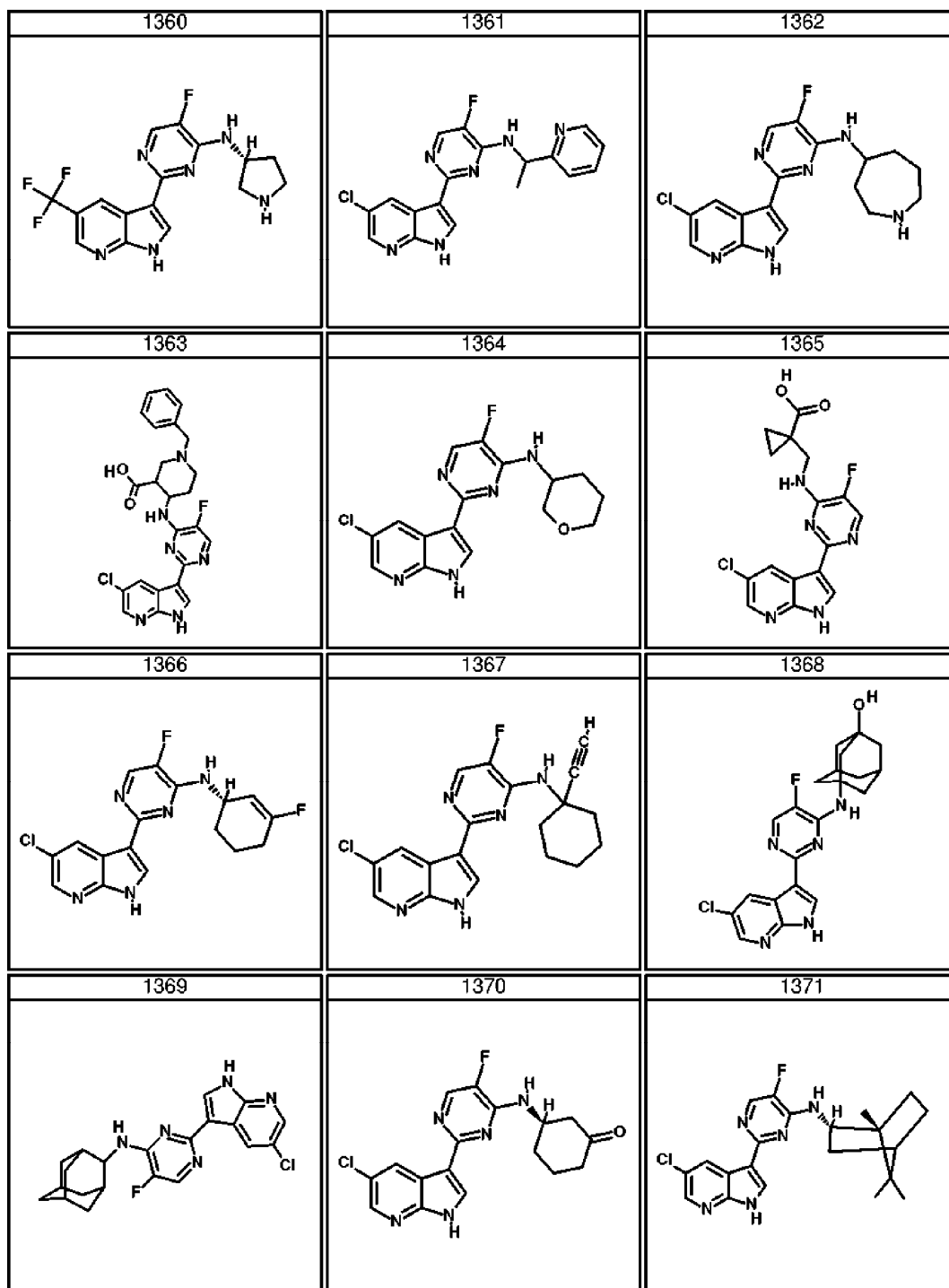
Фиг. 7



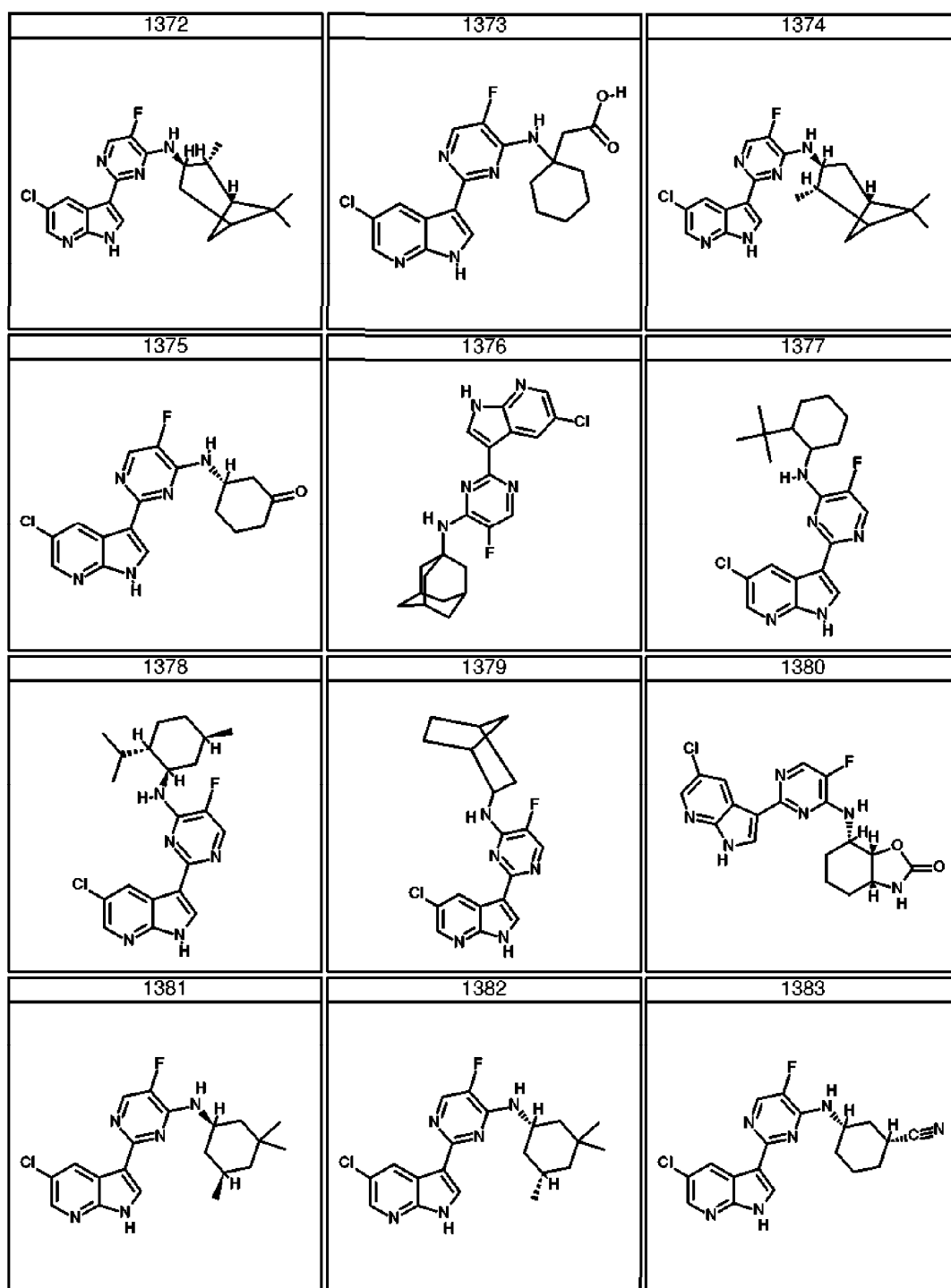
Фиг. 7



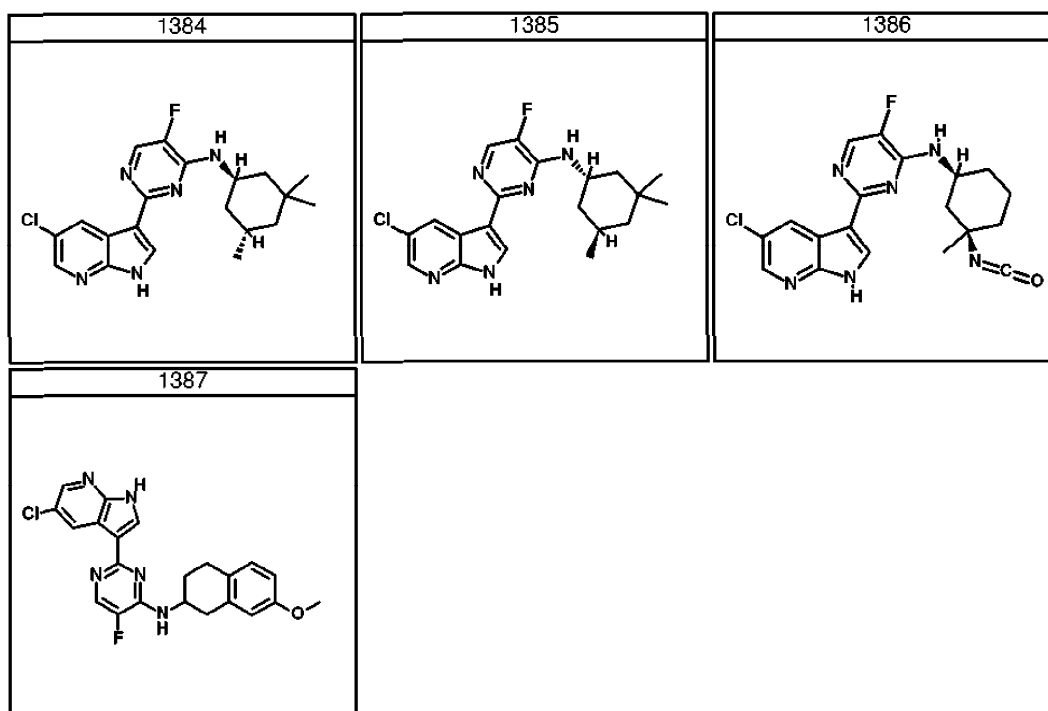
Фиг. 7



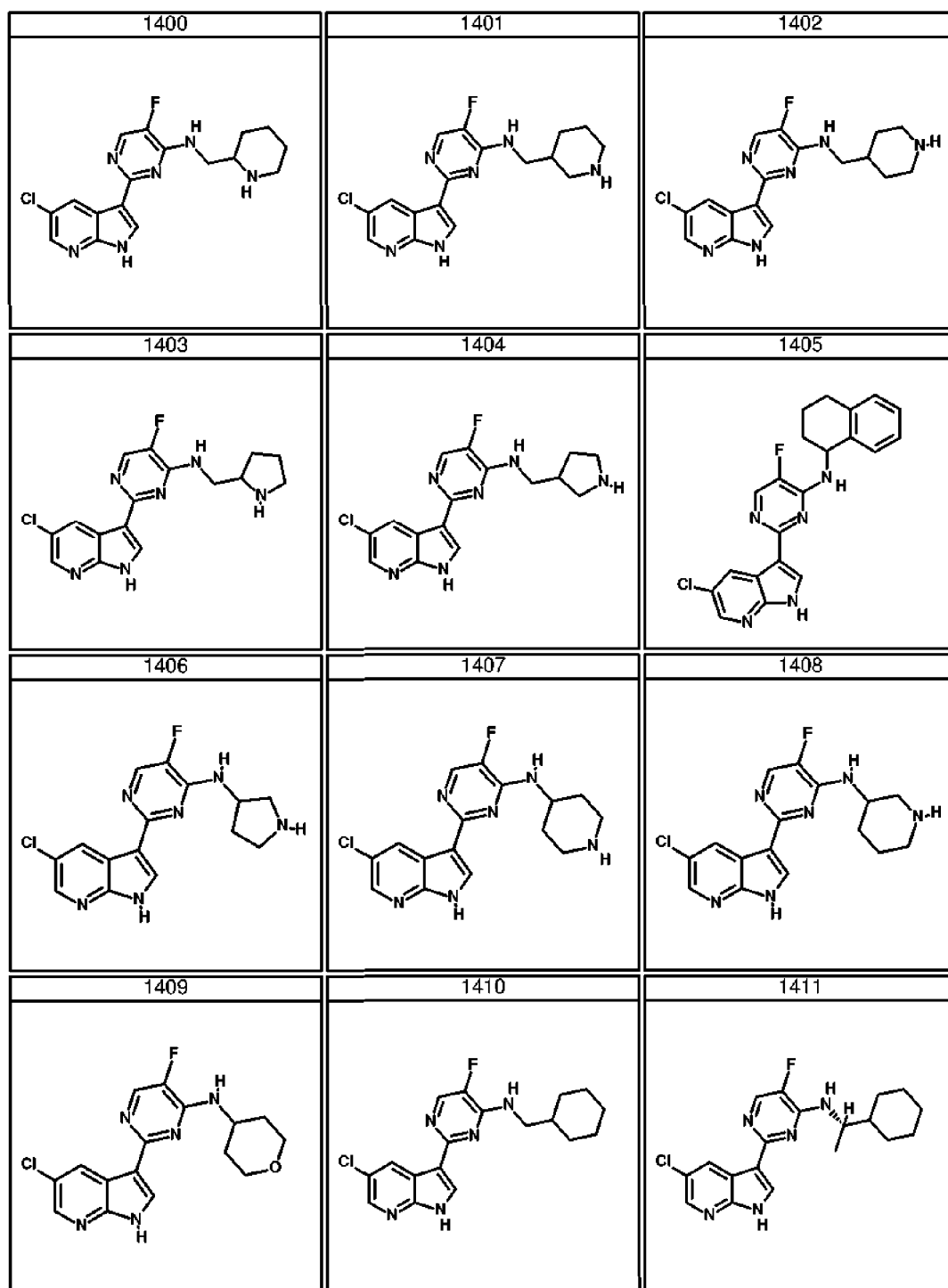
Фиг. 7



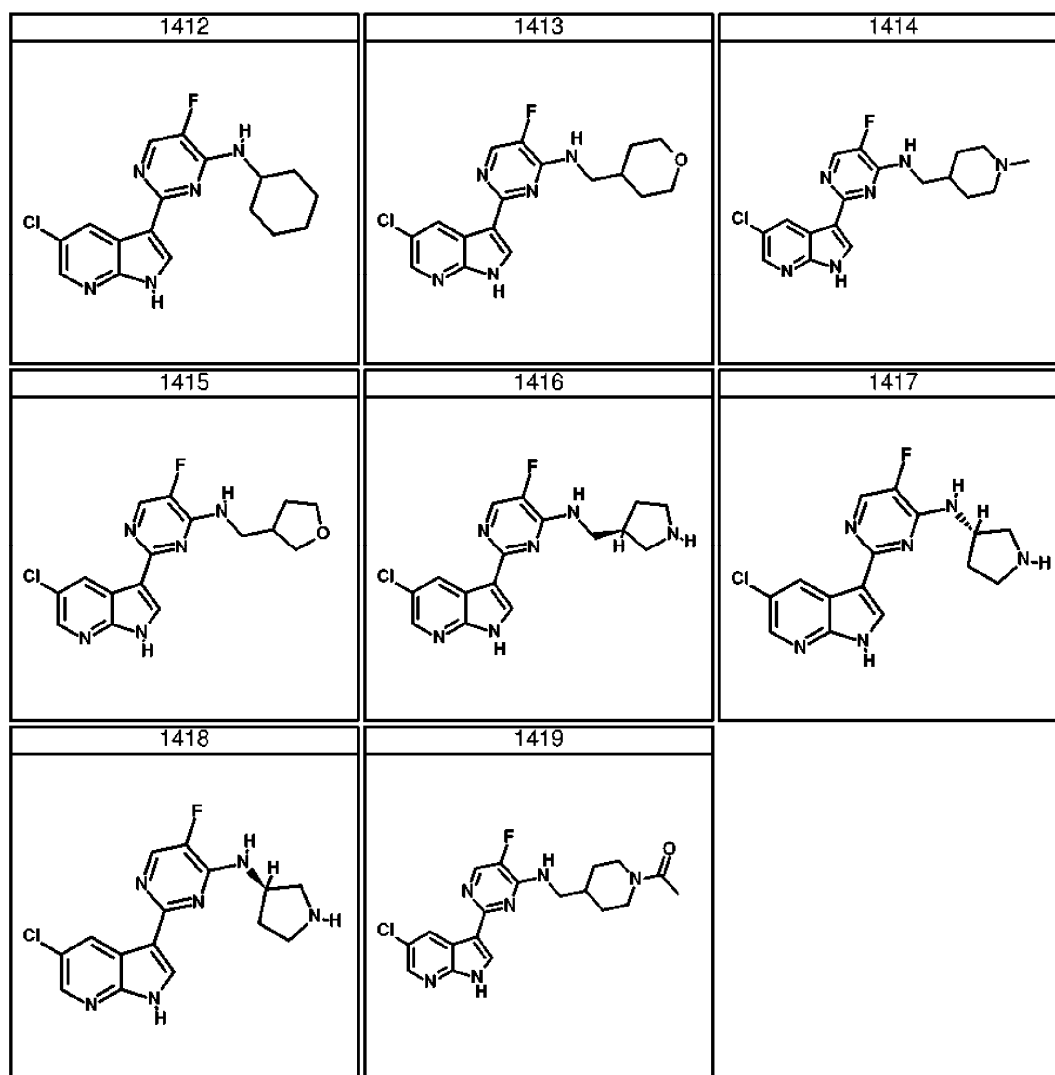
Фиг. 7



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2