

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро

(43) Дата международной публикации  
12 ноября 2020 (12.11.2020)



(10) Номер международной публикации  
**WO 2020/226532 A1**

(51) Международная патентная классификация :  
C07D 498/14 (2006.01) A 61P 31/16 (2006.01)  
A 61K 31/5383 (2006.01)

(21) Номер международной заявки : PCT/RU2020/000163

(22) Дата международной подачи :  
27 марта 2020 (27.03.2020)

(25) Язык подачи : Русский

(26) Язык публикации : Русский

(30) Данные о приоритете :  
20191 13751 07 мая 2019 (07.05.2019) RU

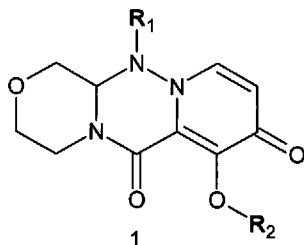
(71) Заявители : САВЧУК , Николай Филиппович  
(SAVCHUK, Nikolay Filippovich) [US/US]; 6300 Виа  
Дос Валлес , Ранчо Санта Фе Калифорния , 92067,

California (US). ИВАЩЕНКО , Алена Александровна -  
на (IVACHTCHENKO, Alena Alexandrovna) [US/US];  
1835 East Халландале Блвд #442, Халландале Флори -  
да, 33009, Florida (US). АСАВИ , ЛПС (ASAVI, LLC)  
[US/US]; 1835 Ист Халландейл Бич , # 442, Халландейл  
Бич , Фл., 33009, Hallandale Beach (US).

(72) Изобретатели ; и  
(71) Заявители : ИВАЩЕНКО , Александр Васильевич  
(IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich) [US/US];  
1835 East Халландале Блвд 442, Халландале Беач Фло -  
рида, 33009, Florida (US). ИВАЩЕНКО , Андрей Алек -  
сандрович (IVASHCHENKO, Andrey Alexandrovich)  
[RU/RU]; ул. Абрамцевская , 4, корп . 2, кв. 27 Москва ,  
127576, Moscow (RU).

(54) Title: SUBSTITUTED 3,4,12,12A-TETRAHYDRO-1H-[1,4]OXAZINO[3,4-C]PYRIDO[2,1-F] [1,2,4]TRIAZINE-6,8-DIONE,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND METHODS FOR PREPARING AND USING SAME

(54) Название изобретения : ЗАМЕШЕННЫЙ 3,4,12,12А-ТЕТРАГИДРО -1Н-[1,4]ОКСАЗИНО [3,4-С]ПИРИДО [2,1-П]  
[1,2,4]ТРИАЗИН -6,8-ДИОН , ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ , СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ



(I)

(57) **Abstract:** Influenza is an acute respiratory tract infection caused by the influenza virus. In light of the fact that influenza presents a serious threat to public health, the search for new anti-influenza drugs with improved characteristics is expedient. The authors have found that a previously unknown compound of general formula 1, a stereoisomer thereof, a prodmg, a pharmaceutically acceptable salt, a solvate hydrate thereof and a crystalline or polycrystalline form thereof are an effective means for the prevention and treatment of viral diseases, including influenza. The compound is represented by formula 1: (I) where R<sup>1</sup> is (6,7-difluoro-5, 10-dihydrothieno[3,2-c] [2]benzothiepin-10-yl, (7,8-difluoro-4,9-dihydrothieno[2,23-c] [2]benzothiepin-4-yl, (3,4-difluorophenyl)(phenyl)methyl, (3,4-difluorophenyl)(2-methylsulfanylphenyl)methyl, diphenylmethyl, bis(4-fluorophenyl)methyl; and R<sup>2</sup> is hydrogen or a protecting group selected from the series including (C1-C3 alkyl)oxycarbonyloxy, {[ (C1-C3 alkyl)oxycarbonyl]-oxy}methoxy, {[2-(C1-C3 alkyl)oxyethoxy]carbonyl}oxy, {[ (1R)-2-[(C1-C3 alkyl)oxy]-methylethoxy]carbonyl}oxy, {[ (38)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-carbonyl}oxy, [(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)carbonyl]oxy, {[ (1-acetylazetidine)-3-yloxy]carbonyl}oxy, {[ (C1-C3 alkyl)oxycarbonyl]-oxy}methoxy, {[2-(C1-C3 alkyl)oxyethoxy]carbonyl}oxy}methoxy.

(57) Реферат : Грипп - острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа . Учитывая , что грипп является серьезной угрозой для общественного здравоохранения представляется целесообразным поиск новых проти - вогриппозных препаратов , обладающих улучшенными характеристиками . Авторы обнаружили , что неизвестное ранее соеди - нение общей формулы 1, его стереоизомер , их про лекарство , фармацевтически приемлемая соль , сольват гидрат , и их кри - сталлическая или поликристаллическая форма являются эффективным средством для профилактики и лечения

WO 2020/226532 A1

(72) Изобретатель : МИТЬКИН , Олег Дмитриевич  
(MITKIN, Oleg Dmitrievich); Куркинское шоссе , 20, кв. 62 г. Химки , 141400, g. Khimki, (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:  
— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована :  
— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

вирусных заболеваний , в том числе гриппа . Соединение представлено формулой 1: (I) где R<sup>1</sup> (6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин -10-ил, (7,8-дифтор -4,9- дигидротиено [2,23-с][2]бензотиепин -4-ил, (3,4-дифторфенил )(фенил)метил , (3,4-дифторфенил )(2- метилсульфанилфенил )метил , дифенилметил , бис(4-фторфенил)-метил ; R<sup>2</sup> водородилизагитная группа , выбранная из ряда , включающего (С1-С3 алкил) оксикарбонилокси , {(С1-С3 алкил)оксикарбонил ]-окси }метокси , { [2-(С1-С3 алкил) оксизтокси ] карбонил } окси , ({ [( IR)-2- [(С 1 -СЗалкил)окси ] -метилэтокси ] карбонил )окси , { [(38)-тетрагидрофуран -3-илокси ]-карбонил }окси , [(тетрагидро -2Н -пиран -4-илокси )карбонил ]окси , { [(1-ацетилазетидин )-3- илокси ]карбонил } окси , { [(С1-СЗалкил)оксикарбонил ]-окси }метокси , ({ [2-(С1-С3 алкил) оксизтокси ] карбонил } окси )метокси .

Замещенный 3,4,12,12а-тетрагидро -1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1- $f$ ] [1,2,4]триазин -6,8-дион, фармацевтическая композиция, способы их получения и применения

Область техники

Данное изобретение относится к неизвестному ранее соединению, - замещенному 3,4,12,12а-тетрагидро -1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1- $f$ ] [1,2,4]триазин -6,8-диону, которое является эффективным средством для профилактики и лечения вирусных заболеваний, в том числе гриппа.

Предшествующий уровень техники

Грипп - острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа. Входит в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Периодически распространяется в виде эпидемий и пандемий. В настоящее время выявлено более 2000 вариантов вируса гриппа, различающихся между собой антигенным спектром. По оценкам ВОЗ, от всех вариантов вируса во время сезонных эпидемий в мире ежегодно умирают от 250 до 500 тыс. человек (большинство из них старше 65 лет), в некоторые годы число смертей может достигать миллиона.

Впервые вирус был выделен в 1930-е годы. Вирусы гриппа относятся к семейству Ортомиксовирусов (лат. Orthomyxoviridae) — семейство РНК-содержащих вирусов. Это семейство включает семь типов вирусов, в том числе, вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, вирус гриппа D. Три типа вируса гриппа, которые идентифицированы антигенными различиями в их нуклеопротеине и матричном белке, заражают позвоночных следующим образом: Вирус гриппа А заражает людей, других млекопитающих и птиц и вызывает все пандемии гриппа. Вирус гриппа В заражает людей и тюленей. Вирус гриппа С заражает людей, свиней и собак. Вирус гриппа D заражает (выделен в 2012 году) сельскохозяйственных животных. Насколько известно, грипп D человеческие клетки не заражает.

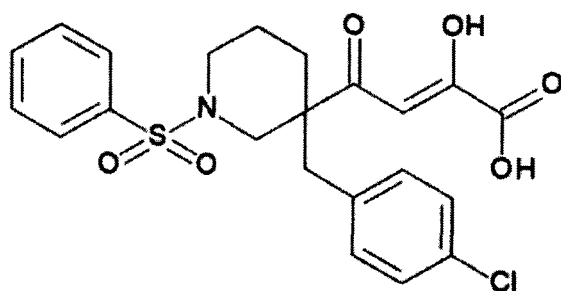
Эпидемическое значение для людей имеют вирусы, содержащие три подтипа поверхностных белков гемагглютинаина (НА) (Н<sub>1</sub>, Н<sub>2</sub>, Н<sub>3</sub>) и два подтипа нейраминидазы (НА) (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>). Вирусы гриппа А и В содержат НА и НА в качестве основных структурных и антигенных компонентов вирусной частицы, обладающих гемагглютинирующей и нейраминидазной активностями. У вируса гриппа С нет нейраминидазы, он обладает вместо этого гемагглютинин-эстеразным (проникающим) белком (HEF).

Значительным достижением современной биологии и медицины является разработка и внедрение в практику методов терапии вирусных инфекций, лечение, направленных на устранение причины возникновения заболевания, основанных на применении специфических ингибиторов, блокирующих функциональную активность вируса на разных этапах его цикла репликации.

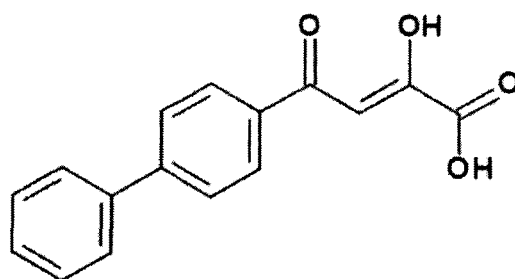
Большинство противогриппозных препаратов, которые в настоящее время представлены на рынке, являются ингибиторами нейраминидазы (занамивир, озелтамивир, перимивир) или белка М2, формирующего протонные ионные каналы (амантадин, римантадин) [Hayden, F. G. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. *Antiviral Res.* 71, 372-8 (2006)]. Однако эти мишени, особенно последние, подвержены быстрым мутациям, которые могут придать противовирусную резистентность из-за неспособности вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) корректировать РНК во время репликации. Фактически, Всемирная программа по гриппу Всемирной организации здравоохранения сообщила, что > 99% штаммов сезонного гриппа А теперь устойчивы к амантадину и римантадину [Barr, I. G. et al. WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1) pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013. *Vaccine* 32, 4713-25 (2014)]. Это привело к поиску новых противовирусных соединений, нацеленных на другие важные вирусные процессы [Yen, H. L. Current and novel antiviral strategies for influenza infection. *Curr Opin Virol* 18, 126-134 (2016)]. В этой связи РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) или РЖ репликаза вируса гриппа сама по себе является привлекательной лекарственной мишенью, поскольку она относительно медленно развивает лекарственную устойчивость, сохраняется в генотипах и имеет важное значение для репликации вируса.

В последнее десятилетие понимание RdRp вируса гриппа резко расширилось за счет выяснения архитектуры эндонуклеазы вируса гриппа с высоким разрешением [Dias, A. et al. The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit. *Nature* 2009, 458, 914-918. Pflug, A. et al. Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. *Nature* 2014, 516, 355-360.] и открытия полной гетеротримерной структуры RdRp [Hengrung, N. et al. Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from influenza C virus. *Nature* 2015, 527, 1114-1117].

Находясь в ядрах инфицированных клеток, RdRp вируса гриппа представлена гетеротримером, состоящим из трех субъединиц: PA, PB1 и PB2. RdRp отвечает за репликацию и транскрипцию восьми разных сегментов РНК вирусного генома. Эта вирусная полимераза синтезирует вирусные мРНК, используя короткие Кэп-праймеры клетки хозяина. Эти Кэп-праймеры получают из клеточных транскриптов (РНК) с помощью уникального "Кэп-зависимого" механизма (The cap-dependent mechanism). В зараженной клетке, вирусная субъединица PB2 связывает Кэп pre-мРНК на их 5' концах. После этого, эти связанные с субъединицей PB2 CAP-РНК расщепляются вирусной эндонуклеазой после 10-13 нуклеотидов. Биохимические и структурные исследования показывали, что эндонуклеазный активный центр располагается на аминокислотном участке из 209 аминокислотных остатков субъединицы PA. Этот домен имеет эндогенную РНК и ДНК эндонуклеазную активность, которая сильно активируется ионами марганца. Это соответствует наблюдениям в которых сообщалось о зависимости от марганца эндонуклеазной активности интактной трёх-субъединичной полимеразы [Dias, A. et al., 2009]. Возможность ингибирования этой эндонуклеазной активности впервые была установлена почти четверть века назад на примере 4-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот (например, соединения A1 и A2) [J. Tomassini, et al. Inhibition of cap (m7GpppXm)-dependent endonuclease of influenza virus by 4-substituted 2,4-dioxobutanoic acid compounds. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1994, 2827-2837].



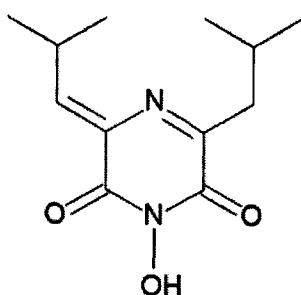
A1



A2

Несколько позже были выделены из культуры *Delitschia confertaspora* природные ингибиторы Cap-зависимой транскриптазы вирусов гриппа А и В, представляющие собой замещенные 2,6-дикетопиперазины, в том числе Флутимид (Flutimide) (A3) и его аналоги. [J. Tomassini et al. A Novel Antiviral Agent Which Inhibits the Endonuclease of Influenza Viruses. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1996, 11189-11193], а также синтетические препараты Фавипиравир (A4) [Furuta Y. et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors

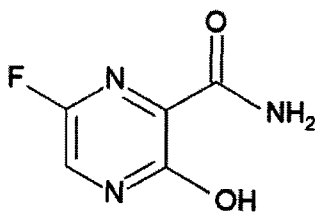
of RNA viral infections. *Antiviral Research*. 2009, 82(3), 95-102.], и Пимодивир (AS) [Clark, M. P. et al. Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6668-6678. Bym, R. A. et al. Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 1569-1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>].



Flutimide

A3

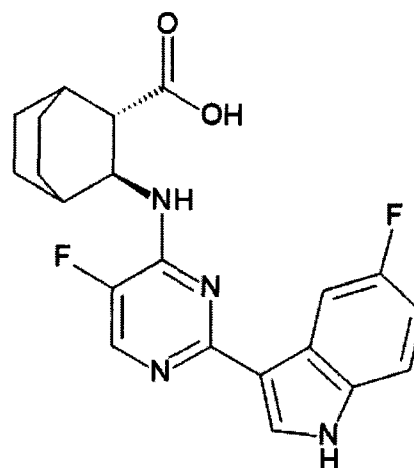
Флутимид



Favipiravir, T-705, Avigan

A4

Фавипиравир



Pimodivir, JNJ-3872, JNJ-872, JNJ-63623872, VX 78

A5

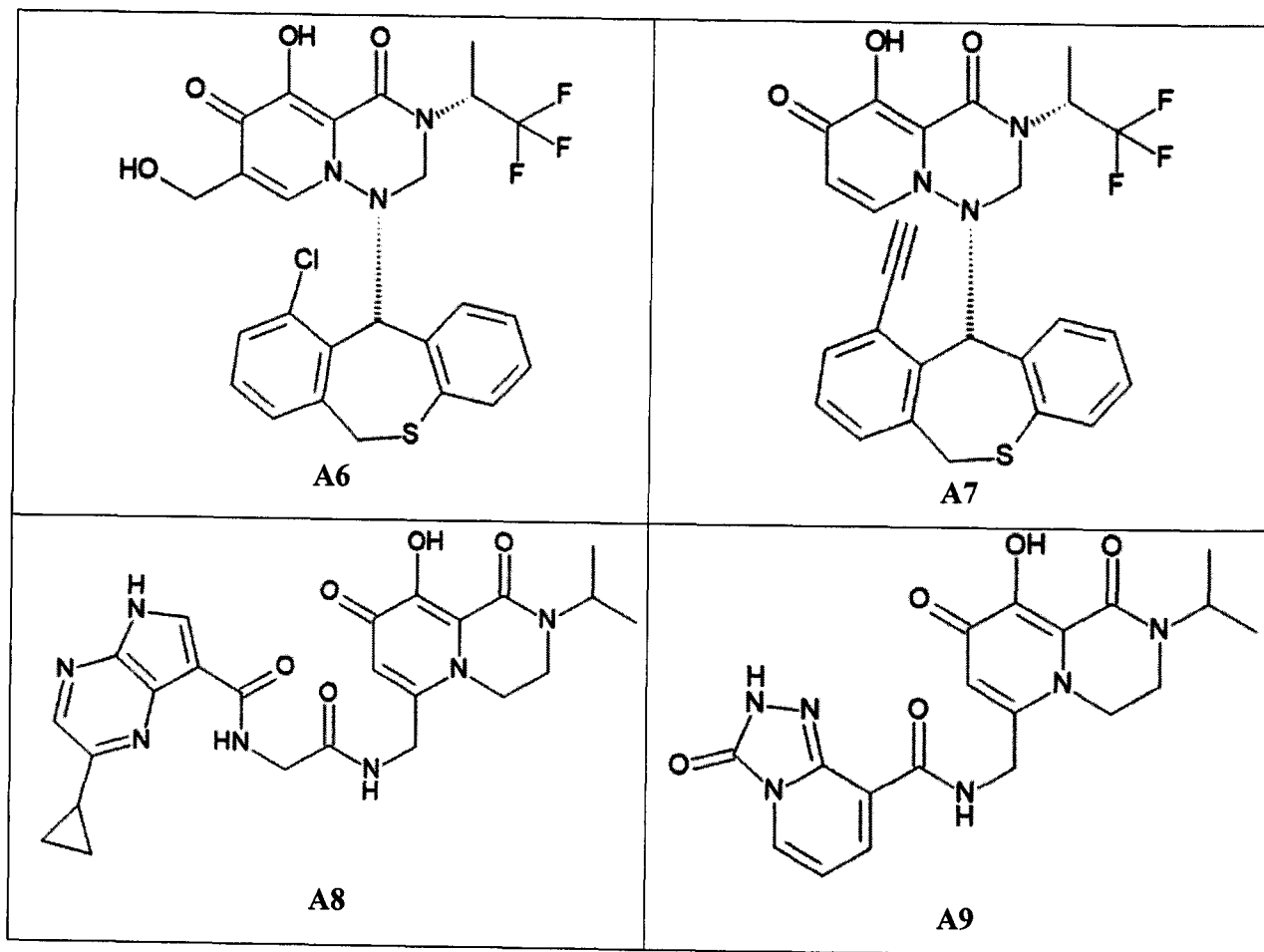
Пимодивир

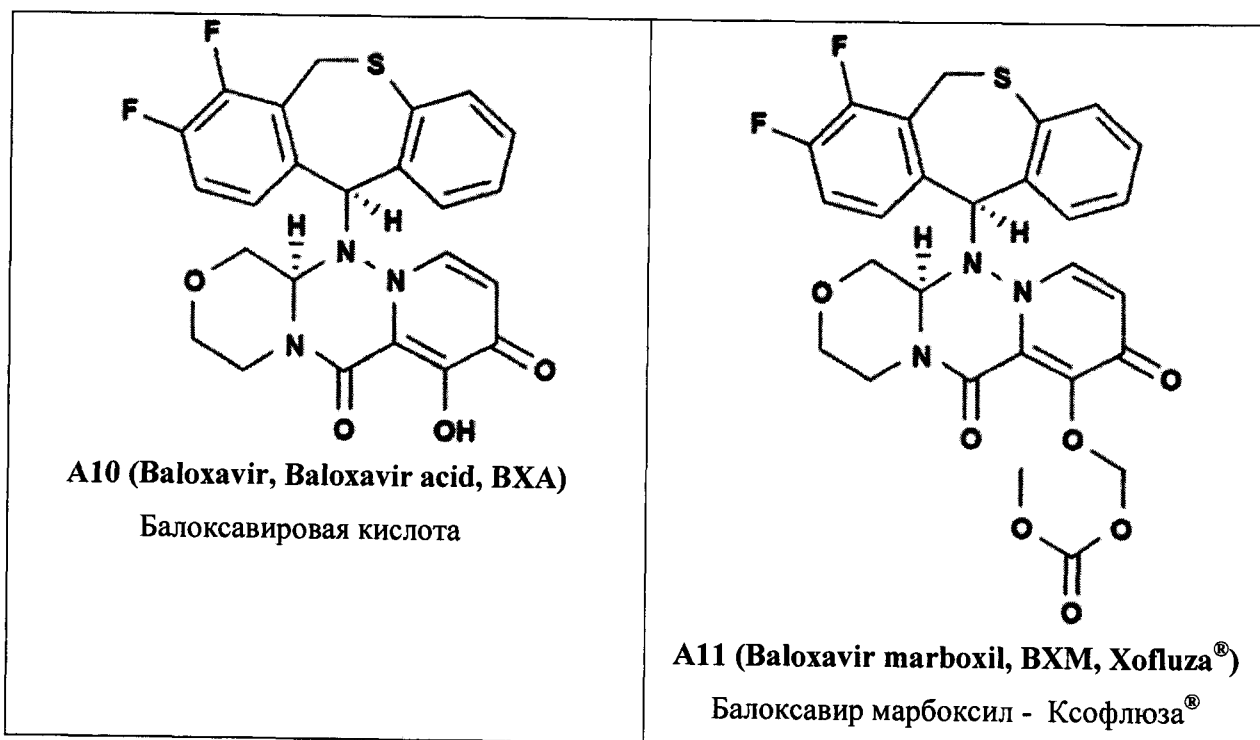
Фавипиравир (A4) препарат широкого спектра действия, который нацелен на многочисленные вирусные RdRps, включая вирус гриппа, был одобрен в Японии в 2014 г. и США в 2015 г. для экстренного использования в случае пандемии гриппа, несмотря на некоторые существенные опасения по поводу токсичности этого препарата [Nagata, T. et al. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep* 9, 79-81 (2015).].

Пимодивир (AS) первый в своем классе ингибитор репликации вируса гриппа, который блокирует PB2 активность комплекса вирусной полимеразы вируса гриппа [Clark, M. P. et al. Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6668-6678. Bym, R. A. et al. Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 1569-1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>]. Препарат находится в фазе 3 клинических исследований, посвященной оценке

эффективности и безопасности и пимодивира в сочетании со стандартным лечением у подростков, взрослых и пожилых пациентов с инфекцией и гриппа A [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03376321].

Сравнительно недавно были запатентованы полигетероциклические ингибиторы Саp-зависимой эндонуклеазы, включающие фрагмент замещенной 2,4-диоксобутановой кислоты, в том числе ингибиторы A6, A7 [EP 2620436B1] (приоритет 2010), https://patents.google.com/patent/EP2620436B1], A8, A9 [US9827244B2] (приоритет 2016)] и A10, A11 [WO2016175224A1; WO2018030463] (приоритет 2016).





В этом ряду ингибиторов, по-видимому, наиболее эффективным является Балоксавир А10 (Baloxavir, Baloxavir acid, BXA, (12aR)-7-гидрокси-12-[(1S)-5,1,1-дигидро-1H-бензотиепино[3,4-b]пиридин-5-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион), пролекарство которого Балоксавир марбоксил А11 (Baloxavir marboxil, BXM, S-033188) – торговое название Ксофлюза (Xofluza®) был утвержден в 2018 году для лечения инфекции гриппа А и В в Японии и в США.

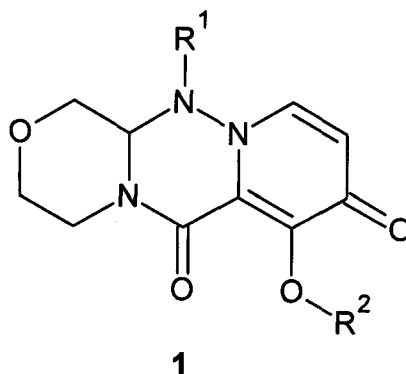
Ксофлюза – первый почти за 20 лет пероральный противовирусный препарат с новым механизмом действия для лечения гриппа [S. Omoto et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Scientific Reports* 2018, 8, Article number: 9633].

Учитывая, что грипп, представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения (в глобальном масштабе ежегодные эпидемии приводят к 3-5 миллионам случаев тяжелой болезни, миллионам госпитализаций и до 650 000 смертей во всем мире) представляется целесообразным поиск новых противогриппозных препаратов, обладающих улучшенными характеристиками.

Авторы неожиданно обнаружили, что неизвестный ранее замещенный 3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1,



её D-стереоизомер», их пролекарство», фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма», включающая это новое соединение», фармацевтическая композиция», являются эффективными противогриппозными средствами».



где  $R^1$  = 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил, 7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,2'-с][2]бензотиепин-4-ил, (3,4-дифторфенил) (фенил) метил, (3,4-дифторфенил) (2-метилсульфанилфенил) метил, дифенилметил, (3,4-дифторфенил) (2-метилсульфанилфенил) метил, дифенилметил, бис(4-фторфенил) метил;  $R^2$  = водород, или защитная группа.

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применимы к терминам, как они использованы в данном описании и формуле изобретения, если иным не ограничены в конкретных случаях либо по отдельности, либо как часть большей группы.

Термин «арил», используемый здесь, если не оговорено иначе, относится к замещённому или незамещённому фенилу (Ph), бифенилу или нафтилу; предпочтительно термин «арил» относится к замещённому или незамещённому фенилу. Арильная группа может быть замещена одним или несколькими фрагментами, выбранными из гидроксила, F, Cl, Br, I, амино, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфокислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата и фосфоната, при необходимости защищенными или нет, известные специалистам в данной области, например, такие, как описанные в книге Грин Т.В. и Ватса П.Г.М. «Защитные группы в органических синтезах» (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999).

Термин «гетероарил», используемый здесь, относится к моно- или полициклическому ароматическому радикалу, у которого один или несколько атомов кольца выбираются из S, O

и N, а остальные атомы кольца — углеродные. Гетероарил включает среди прочего, пиридинил, пирразинил, пиримидинил, хиолинил, изохиолинил, бензимидазолил, бензооксазолил или хиноксалинил.

Термин «алкил», используемый здесь, относится к насыщенным, линейным или разветвленным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильных радикалов включают среди прочего, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил.

Термин «защитная группа» используемый здесь, относится к заместителям, присоединенным к кислороду спиртовой группы, обычно используемым для блокировки или защиты функциональности спирта, или другого гидроксисоединения, что не мешает взаимодействию с соединением других функциональных групп. [In book: Greene's, Protective Groups in Organic Synthesis. Editor: Peter G. M., Chapter 2, Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2D and 1,3DDiols. P. 17-471, 2014. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118905074>]. Предпочтительно выбраны из ряда, включающего (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксикарбонилокси, {[ (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксикарбонил ] метокси}, {[ 2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксиэтокси ] карбонил }окси, {[ (1-2)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)окси ]-1-метилэтокси } карбонил }окси, {[ (35)-тетрагидрофуран-3-илокси ] карбонил }окси, [(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси) карбонил ]окси, [(1-ацетилазетидин)-3-илокси ] карбонил }окси, {[ (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксикарбонил ]окси }метокси, {[ 2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксиэтокси ] карбонил }окси }метокси.

Термин «пролекарство» относится к соединениям по изобретению, которые расщепляются химически или метаболически и становятся, путем сольволиза или в физиологических условиях, соединением по настоящему изобретению, которое фармацевтически активно в естественных условиях. Пролекарства часто имеют более высокую растворимость, тканевую совместимость, доставку или замедленное высвобождение у млекопитающих (Bungard, H., Design of prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985). Пролекарства включают кислотные производные, хорошо известные специалистам в данной области техники, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходного кислотного соединения с подходящим спиртом, или амиды, полученные реакцией соединения исходной кислоты с подходящим амином. Примеры пролекарств включают, но не

ограничиваются: и ими, ацетат, формиат, бензоат или другие; ацилированные; производные спиртов или аминов функциональных групп в соединениях по настоящему изобретению.

Термин «активный компонент» (лекарственное вещество) относится к физиологически активному веществу (синтетического или иного) (биотехнологического, растительного, животного), бактерицидного и так далее) происхождения, обладающему фармакологической активностью, которое является активным ингредиентом фармацевтической композиции.

Термин «лекарственный препарат» означает вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

Термин «терапевтический коктейль» представляет одновременно администрируемую комбинацию двух и более лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом фармакологического действия и направленных на различные биомешины, участвующие в патогенезе заболевания.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы I и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, ютдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются: этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать

также<sup>2</sup> изотонические<sup>2</sup> агенты<sup>1</sup>, например<sup>2</sup>, сахара<sup>2</sup>, хлористый<sup>1</sup> и натрий<sup>1</sup> и и<sup>1</sup> им<sup>1</sup> подобные<sup>2</sup>. Пролонгированное<sup>2</sup> действие<sup>2</sup> композиции<sup>1</sup> может<sup>1</sup> быть<sup>2</sup>, обеспечено<sup>2</sup> с<sup>2</sup> помощью<sup>2</sup> агентов<sup>2</sup>, замедляющих<sup>2</sup> абсорбцию<sup>2</sup> активного<sup>2</sup> компонента<sup>2</sup>, например<sup>2</sup>, моностеарат<sup>1</sup> алюминия<sup>1</sup> и желатин<sup>1</sup>. Примерами<sup>1</sup> подходящих<sup>2</sup> носителей<sup>1</sup>, растворителей<sup>1</sup>, разбавителей<sup>1</sup> и и<sup>1</sup> средств<sup>2</sup> доставки<sup>2</sup> являются<sup>2</sup> вода<sup>2</sup>, этанол<sup>1</sup>, полиспирты<sup>1</sup>, а также<sup>2</sup> их<sup>2</sup> смеси<sup>2</sup>, растительные<sup>2</sup> масла<sup>2</sup> (такие<sup>2</sup>, как<sup>2</sup> оливковое<sup>2</sup> масло<sup>2</sup>) и инъекционные<sup>2</sup> органические<sup>2</sup> сложные<sup>2</sup> эфиры<sup>1</sup> (такие<sup>2</sup>, как<sup>2</sup> этилолеат<sup>2</sup>). Примерами<sup>1</sup> наполнителей<sup>1</sup> являются<sup>2</sup> лактоза<sup>2</sup>, молочный<sup>1</sup> сахар<sup>2</sup>, цитрат<sup>1</sup> натрия<sup>1</sup>, карбонат кальция<sup>1</sup>, фосфат<sup>1</sup> кальция<sup>1</sup> и и<sup>1</sup> им<sup>1</sup> подобные<sup>2</sup>. Примерами<sup>1</sup> измельчителей<sup>1</sup> и и<sup>1</sup> распределяющих<sup>2</sup> средств<sup>2</sup> являются<sup>2</sup> крахмал<sup>1</sup>, альгиновая<sup>1</sup> кислота<sup>1</sup> и ее соли<sup>2</sup>, силикаты<sup>1</sup>. Примерами<sup>1</sup> лубрикантов<sup>1</sup> являются<sup>2</sup> стеарат<sup>1</sup> магния<sup>1</sup>, лаурилсульфат<sup>1</sup> натрия<sup>1</sup>, тальк<sup>2</sup>, а также<sup>2</sup> полиэтиленгликоль<sup>2</sup> с высоким<sup>1</sup> молекулярным<sup>1</sup> весом<sup>1</sup>. Фармацевтическая<sup>1</sup> композиция<sup>1</sup> для перорального<sup>2</sup>, сублингвального<sup>2</sup>, трансдермального<sup>2</sup>, внутримышечного<sup>2</sup>, внутривенного<sup>2</sup>, подкожного<sup>2</sup>, местного<sup>2</sup> или ректального<sup>2</sup> введения<sup>2</sup> активного<sup>2</sup> компонента<sup>2</sup>, одного<sup>2</sup> или в комбинации<sup>2</sup> с другим<sup>2</sup> активным<sup>2</sup> компонентом<sup>2</sup>, может<sup>1</sup> быть введена животным<sup>2</sup> и людям<sup>2</sup> в стандартной форме введения<sup>2</sup>, в виде смеси<sup>2</sup> с традиционными фармацевтическими носителями<sup>2</sup>. Пригодные стандартные<sup>2</sup> формы введения<sup>2</sup> включают пероральные формы<sup>2</sup>, такие как таблетки<sup>2</sup>, желатиновые<sup>2</sup> капсулы<sup>2</sup>, пилюли<sup>2</sup>, порошки<sup>2</sup>, гранулы<sup>2</sup>, жевательные резинки<sup>2</sup> и пероральные растворы<sup>2</sup> или суспензии<sup>2</sup>, сублингвальные и трансбуккальные формы введения<sup>2</sup>, аэрозоли<sup>2</sup>, имплантаты<sup>2</sup>, местные<sup>2</sup>, трансдермальные<sup>2</sup>, подкожные<sup>2</sup>, внутримышечные<sup>2</sup>, внутривенные<sup>2</sup>, интраназальные<sup>2</sup> или внутриглазные формы введения<sup>2</sup> и ректальные формы введения<sup>2</sup>.

Термин «инертный<sup>2</sup> наполнитель<sup>2</sup>», используемый в данном описании<sup>2</sup>, относится к соединению<sup>2</sup>, которое используют для получения фармацевтической композиции<sup>2</sup>, и, как правило<sup>2</sup>, безопасному<sup>2</sup>, нетоксичному<sup>2</sup> и ни биологически<sup>2</sup>, ни иным образом<sup>2</sup> нежелательному<sup>2</sup>, и включает<sup>2</sup> в себя вспомогательные вещества<sup>2</sup>, которые являются приемлемыми для применения<sup>2</sup> в ветеринарии<sup>2</sup>, а также фармакологически приемлемыми для человеческого использования<sup>2</sup>. Соединения по данному изобретению могут быть введены отдельно<sup>2</sup>, но обычно их<sup>2</sup> будут вводить в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами<sup>2</sup>, разбавителями или носителями<sup>2</sup>, выбранными с учетом предполагаемого пути введения<sup>2</sup> и стандартной фармацевтической практики<sup>2</sup>.

Термин «фармацевтически приемлемая<sup>2</sup> соль<sup>2</sup>» означает относительно нетоксичные органические<sup>2</sup> и неорганические соли<sup>2</sup> кислот<sup>2</sup> и оснований<sup>2</sup>, заявленных в настоящем

изобретении 4. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия; гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триэтиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

Термин «кристаллическая форма» означает структуру вещества, характеризующуюся упаковкой образующих ее молекул в один из видов кристаллической решетки.

Термин «поликристаллическая форма» означает структуру вещества, имеющую поликристаллическое строение, т.е. состоящую из множества мелких монокристаллов, т.е. кристаллитов определенной кристаллической формы.

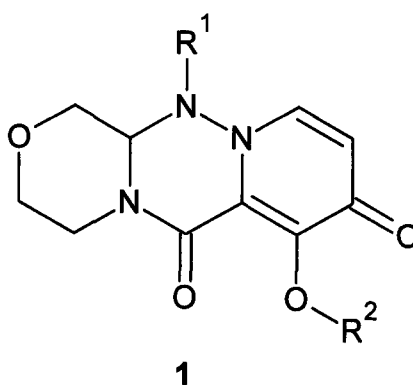
Термин «терапевтически эффективное количество» используется здесь, означает количество субстанции, пролекарства или лекарства, необходимое для уменьшения симптомов заболевания у субъекта. Доза субстанции, пролекарства или лекарства будет соответствовать индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. Эта доза может варьироваться в широких пределах в зависимости от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраста и общего состояния здоровья пациента, других лекарственных средств, с помощью которых пациент проходит лечение, способа и формы введения и опыта лечащего врача. Для перорального введения суточная доза составляет приблизительно от 0,01 до 10 г, включая все значения между ними, в день в монотерапии и/или в комбинированной терапии. Предпочтительная суточная доза составляет примерно от 0,1 до 7 г в день. Как правило, лечение начинают с большой начальной «нагрузочной дозы», чтобы быстро уменьшить, или устранить, вирус, сопровождающей убывающую дозу до уровня, достаточного для предотвращения всплеска инфекции.

Термин «сольват» означает комплекс или агрегат, образуемый одной или более молекулами растворенного вещества, т.е. соединением согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и одной или более молекулами растворителя. Такие сольваты являются типичными твердыми кристаллами, имеющими, по существу, фиксированное молярное отношение растворенного вещества и растворителя. Репрезентативные растворители включают в себя, не ограничиваясь перечисленными, воду, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и др. Когда растворителем является вода, образуемый сольват представляет собой гидрат.

Термин «субъект» означает млекопитающее, которое включает, но не ограничивается ими, крупный рогатый скот, свиней, овец, куриц, индеек, буйволов, лам, страусов, собак, кошек и человека, предпочтительно субъектом является человек. Предполагается, что в способе лечения субъекта может быть любое из пролекарств общей формулы I, его стереоизомер, изотопно-обогащенный аналог, его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, кристаллическая и полиморфная форма, либо в сочетании их с другим соединением, в том числе с ингибитором NS5A/HCV.

## Раскрытие изобретения

Авторы неожиданно обнаружили, что неизвестный ранее замещенный 3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы I, его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма, включающая это новое соединение, фармацевтическая композиция, являются эффективными противогриппозными средствами.

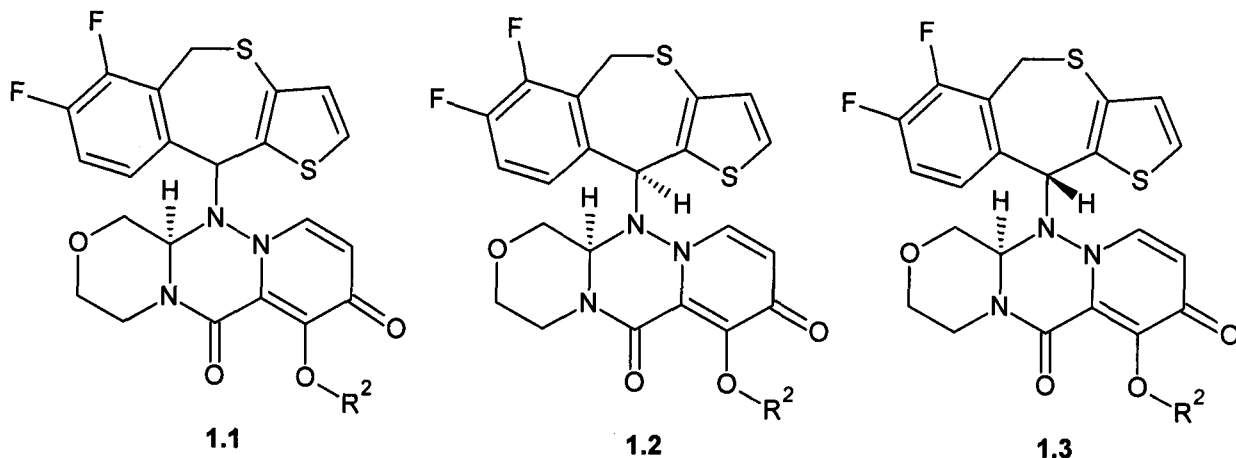


где  $R^1$  = 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил, 7,8-дифтор-4,9-дигидротиено[2,23-с][2]бензотиепин-4-ил, (3,4-дифторфенил)(фенил)метил, (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил, дифенилметил, бис(4-фторфенил)метил;  $R^2$  = водород или защитная группа, выбранная из ряда, включающего бензил, (C1-C3 алкил)оксикарбонилокси, {(C1-C3 алкил)оксикарбонил}окси, метокси, {[2-(C1-C3 алкил)оксиэтокси]карбонил}окси, {[1-(1-2-[(C1-C3 алкил)окси]-1-метилэтокси)]карбонил}окси, {[3-(35)-тетрагидрофуран-3-илокси]карбонил}окси, [(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)карбонил]окси, [(1-ацетилазетидин)-3-илокси]карбонил}окси, {[C1-C3 алкил)оксикарбонил}окси]метокси, {[2-(C1-C3 алкил)оксиэтокси]карбонил}окси)метокси.

Предпочтительным является:

(12aR)-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.1,  
 (12aR)-12-(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.2,  
 (12aR)-12-(10i)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.3,

её стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



где R<sup>2</sup> - имеет вышеуказанное значение

Более предпочтительным является :

(12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.1.1),

(12a<sup>R</sup>)-7-бензилокси-12-[(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.2.1),

(12a<sup>R</sup>)-7-бензилокси-12-[(10R)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.3.1),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.1.2),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.2.2),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(10R)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.3.2),

(12a<sup>R</sup>)-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил метил

карбонат (1.1.3),



(1.2a/?) - 1,2-[(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.2.3),

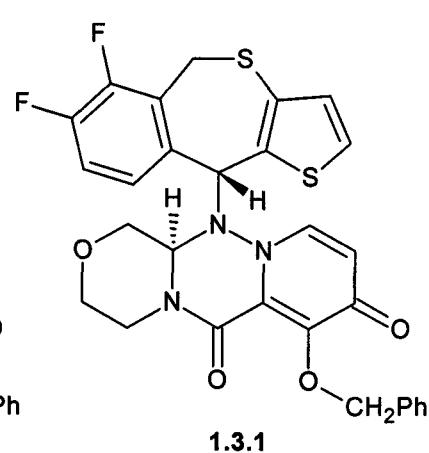
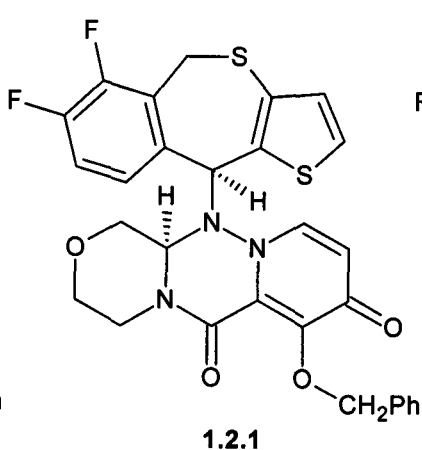
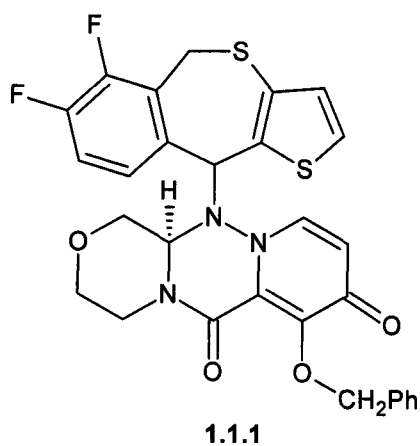
(1.2a/?) - 1,2-[(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.3.3),

(1.2a/?) - 1,2-[(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил метил карбонат (1.1.4),

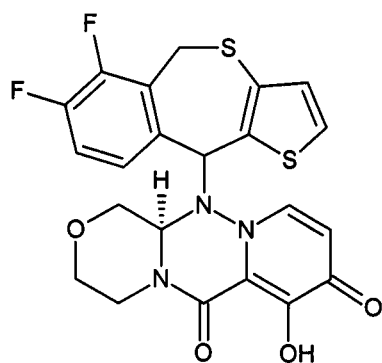
(1.2a/?) - 1,2-[(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил оксид метил метил карбонат (1.2.4),

(1.2a/?) - 1,2-[(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил оксид метил метил карбонат (1.3.4),

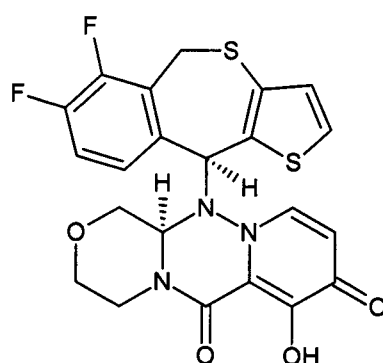
их стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



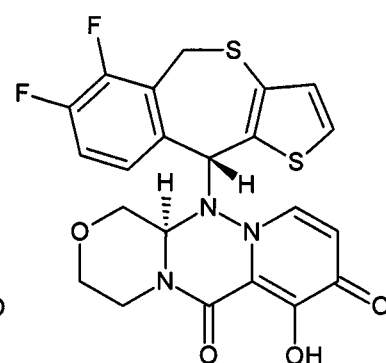
16



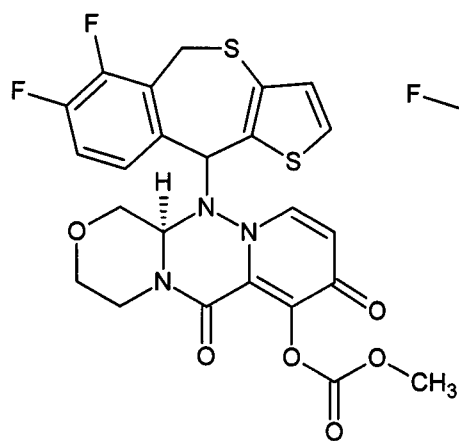
1.1.2



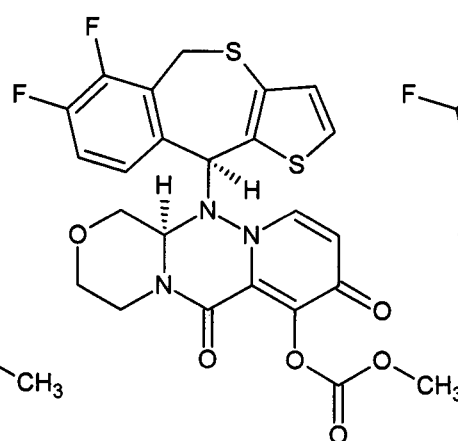
1.2.2



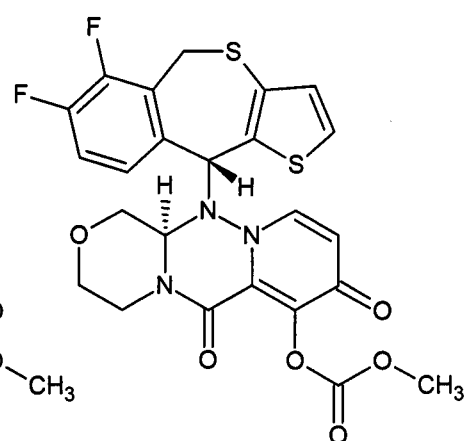
1.3.2



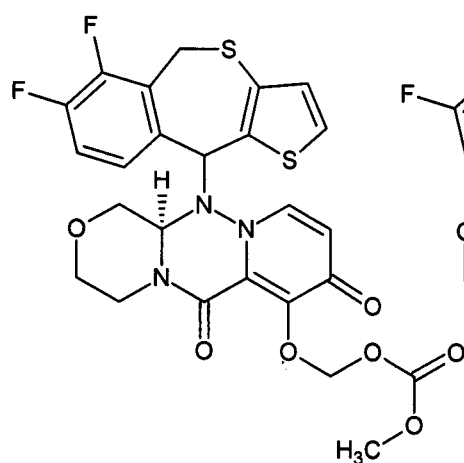
1.1.3



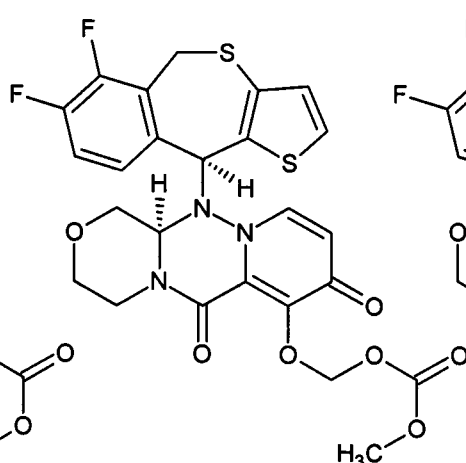
1.2.3



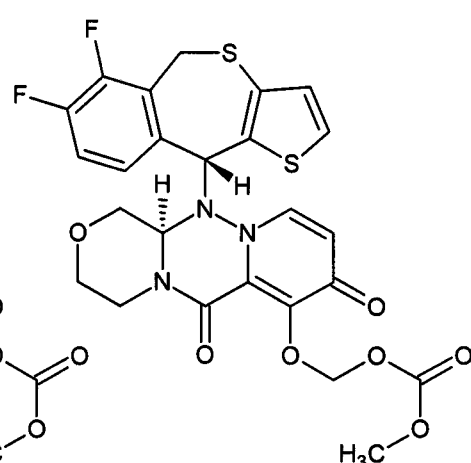
1.3.3



1.1.4



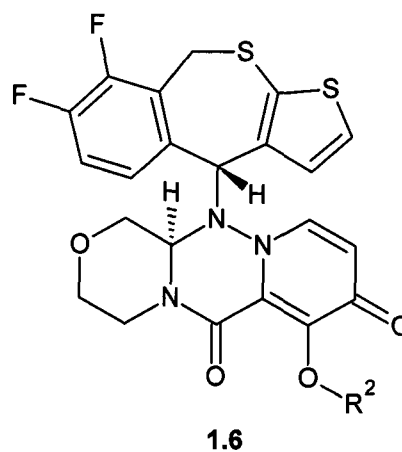
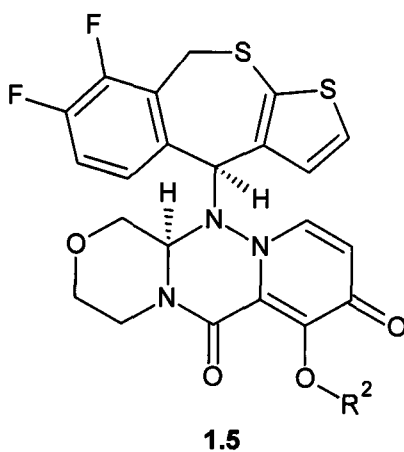
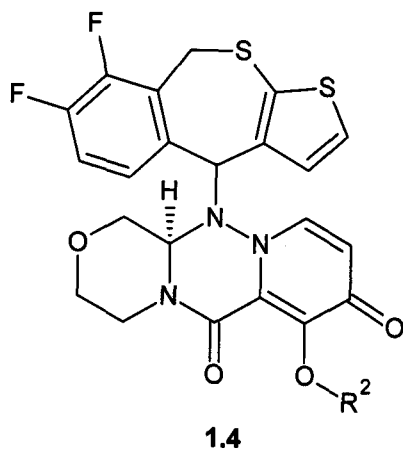
1.2.4



1.3.4

Предпочтительным является :

(12a<sup>7</sup>)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]]триазин-6,8-дион общей формулы 1.4,  
 ((12a<sup>R</sup>)-12-[(105)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион общей формулы 1.5,  
 ((12a<sup>7</sup>)-12-[(10<sup>7</sup>)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион общей формулы 1.6,  
 его стереоизомер<sup>7</sup>, их пролекарство<sup>7</sup>, фармацевтически приемлемая соль<sup>7</sup>, сольват<sup>7</sup>, гидрат<sup>7</sup>, и их кристаллическая<sup>7</sup> или поликристаллическая форма<sup>7</sup>.



где R<sup>2</sup> = имеет вышеуказанное значение .

Более предпочтительным является :

((12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]]триазин-6,8-дион 1.4.1,  
 ((12a<sup>R</sup>)-7-бензилокси-12-[(105)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион 1.5.1,  
 ((12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-[(10<sup>7</sup>)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион 1.6.1,  
 ((12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион 1.4.2,  
 ((12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(105)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]] триазин-6,8-дион 1.5.2,

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(10<sup>1</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -6,8-дион 1.6.2.,

(12a<sup>7</sup>)-12-(7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил)-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил метил карбонат 1.4.3.,

(12a<sup>7</sup>)-12-[(10<sup>5</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил метил карбонат 1.5.3.,

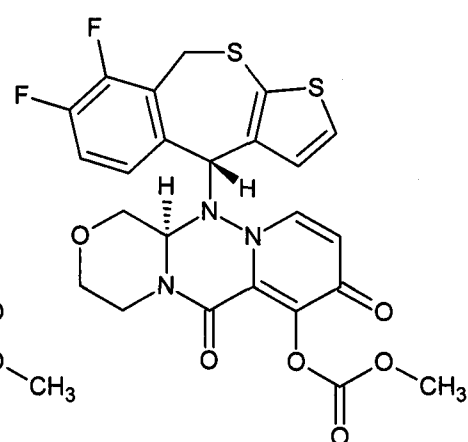
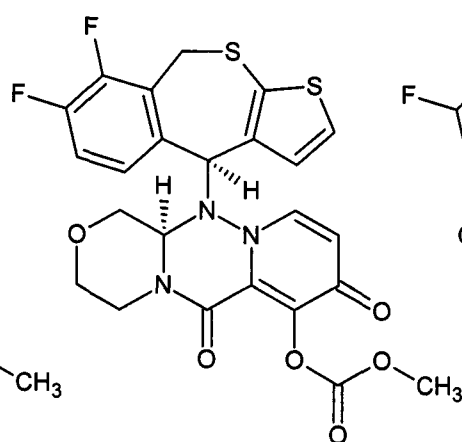
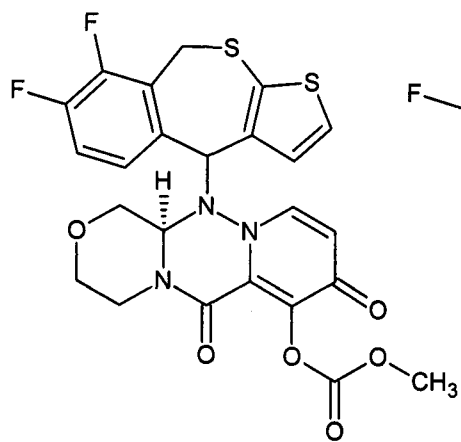
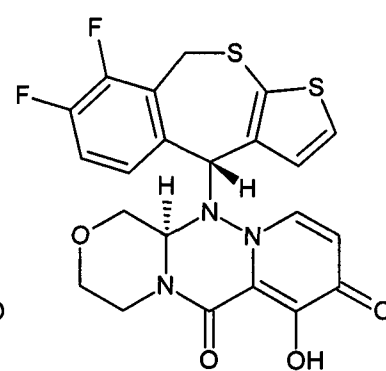
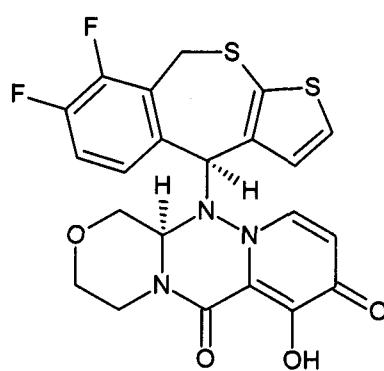
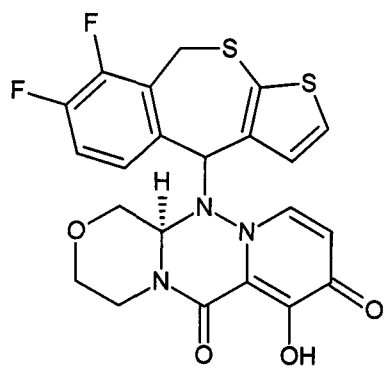
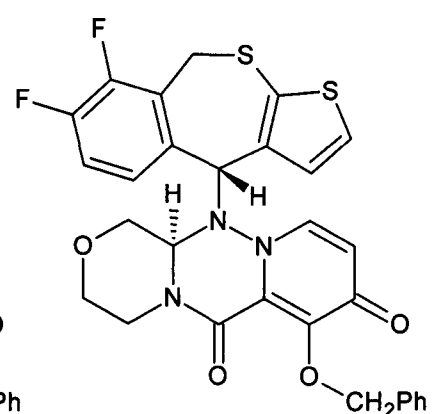
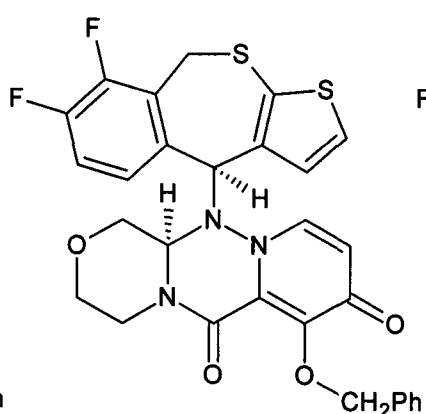
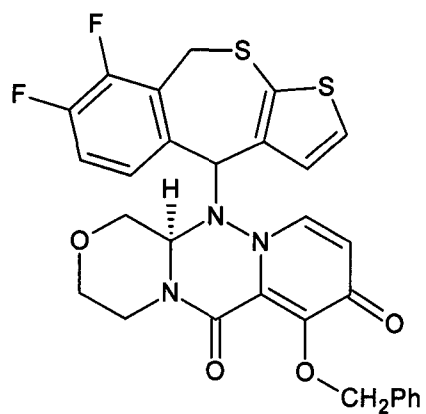
(12a<sup>7</sup>)-12-[(10<sup>7</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил метил карбонат 1.6.3.,

{[(12a<sup>R</sup>)-12-(7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил)-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил]окси.}метил метил карбонат 1.4.4.,

{[(12a<sup>R</sup>)-12-[(10<sup>5</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил]окси.}метил метил карбонат 1.5.4.,

{[(12a<sup>i</sup>)-12-[(10<sup>7</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12<sup>a</sup>-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-г][1,2,4]триазин -7-ил]окси.}метил метил карбонат 1.6.4.,

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма





Более предпочтительным является:

(12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси -12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.1),

(12a<sup>h</sup>)-7-бензилокси -12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.8.1),

(12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-g][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.9.1),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-g][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.2),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.8.2),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-g][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.9.2),

(12a<sup>R</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.7.3),

(12a<sup>R</sup>)-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.8.3),

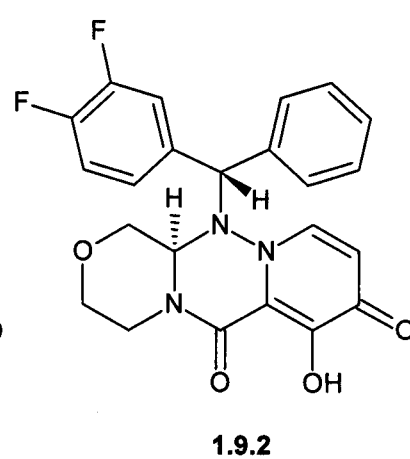
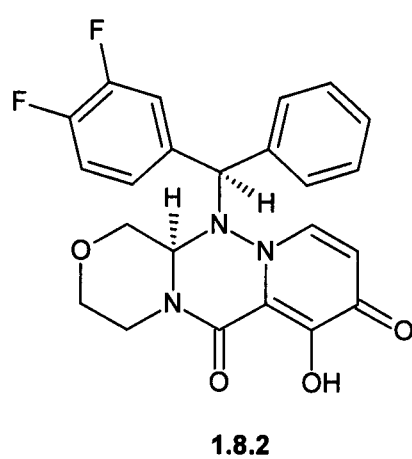
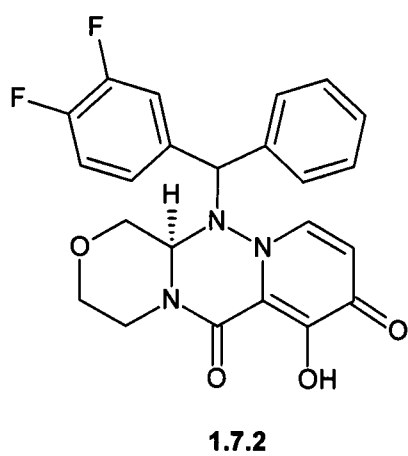
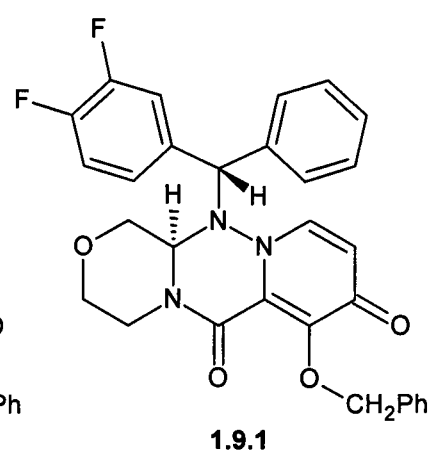
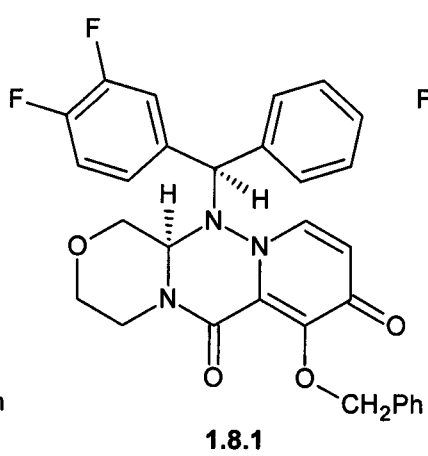
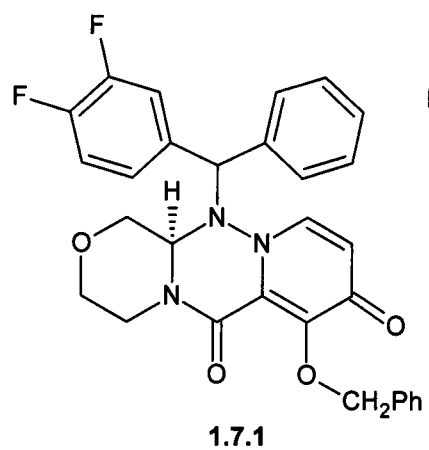
(12a<sup>R</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-g][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.9.3),

((12a<sup>7</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбонат (1.7.4),

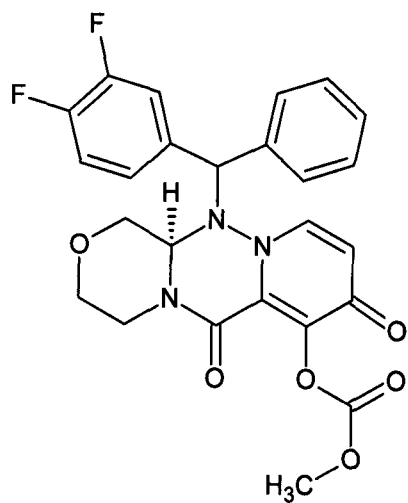
((12a<sup>7</sup>)-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбонат (1.8.4),

((12a<sup>7</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-g][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбонат (1.9.4),

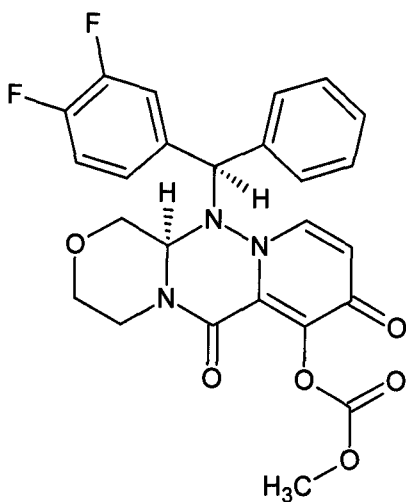
Его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



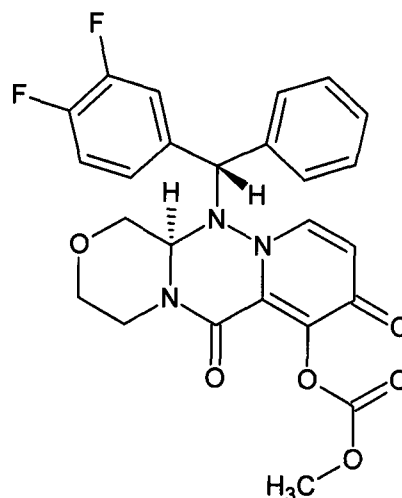




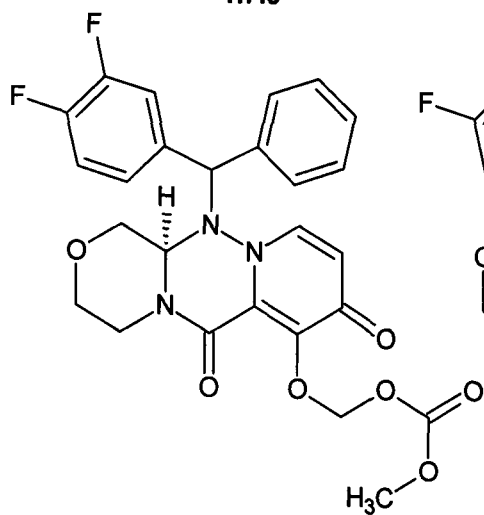
1.7.3



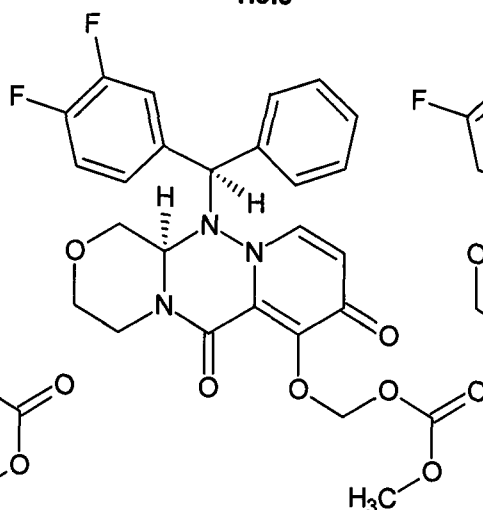
1.8.3



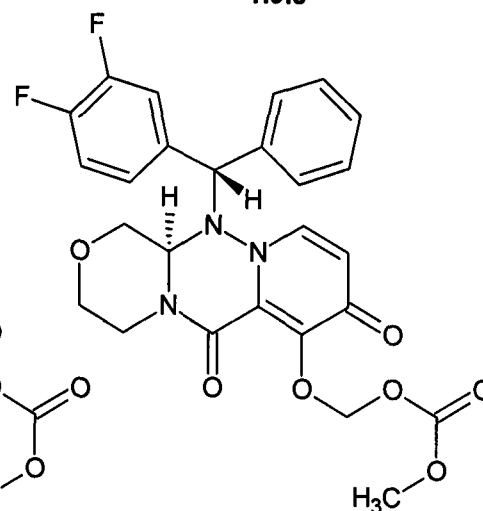
1.9.3



1.7.4



1.8.4



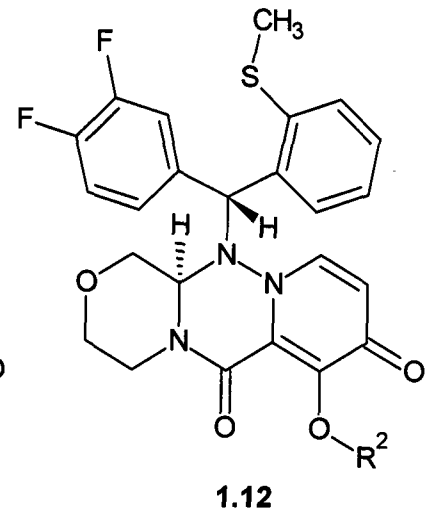
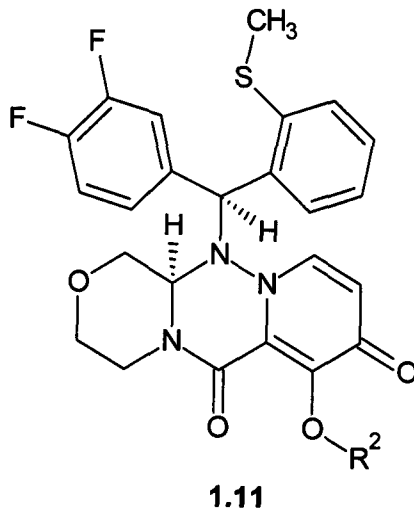
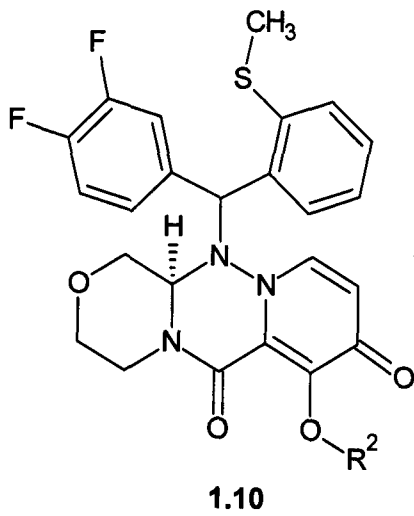
1.9.4

Предпочтительным является:

(1*R*,2*R*)-1,2-[(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-/[1,2,4]триазин-6,8-дион (общей формулы 1.10,

(1*R*,2*R*)-1,2-[(*R*)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-/[1,2,4]триазин-6,8-дион (общей формулы 1.11),

(1*R*,2*R*)-1,2-[(*S*)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-/[1,2,4]триазин-6,8-дион (общей формулы 1.12), его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, или их кристаллическая или поликристаллическая форма



где R<sup>2</sup> – имеет вышеуказанное значение ;

Более предпочтительным является :

(12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси -12-[(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.1),

(12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.11.1),

(12a<sup>8</sup>)-7-бензилокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.12.1),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.2),

(12a<sup>8</sup>)-7-гидрокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.11.2),

(12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.12.2),

(12a<sup>7</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.10.3),

(12a<sup>7</sup>)-12-[(7)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)-метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил-метил-карбонат (1.11.3),

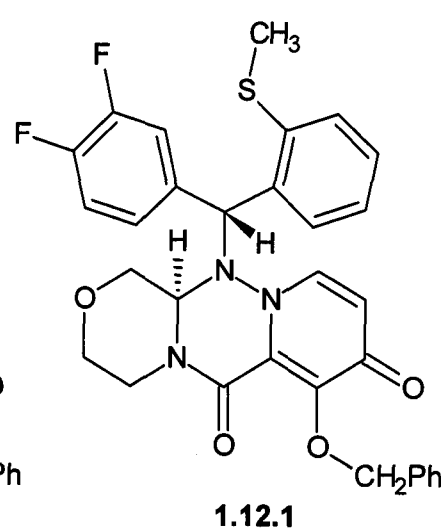
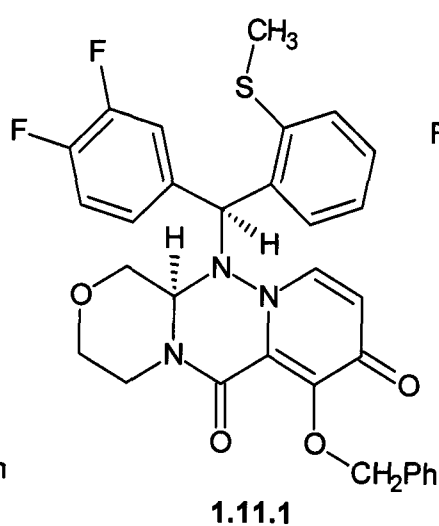
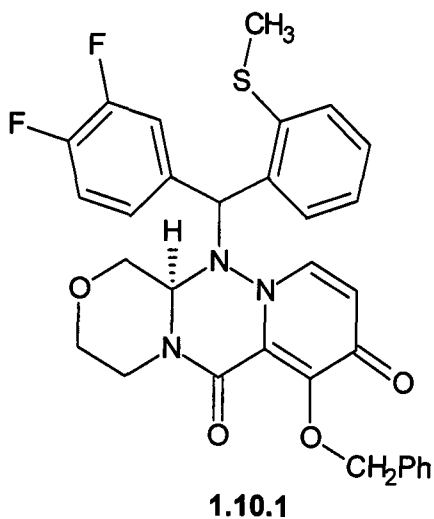
(12a<sup>R</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)-метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил-метил-карбонат (1.12.3),

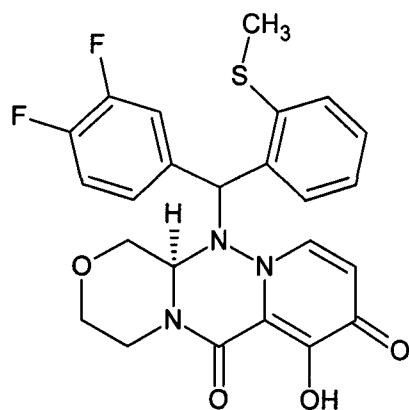
((12a<sup>H</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)-метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил-окси)-метил-метил-карбонат (1.10.4),

((12a<sup>R</sup>)-12-[(7)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)-метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил-окси)-метил-метил-карбонат (1.1.4),

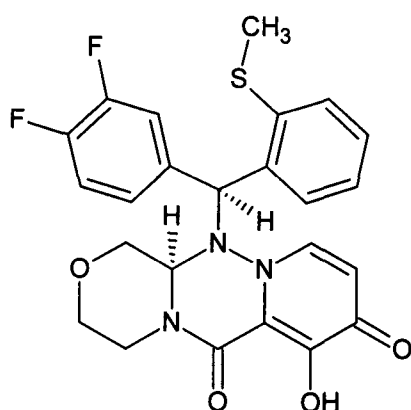
((12a<sup>i</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)-метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил-окси)-метил-метил-карбонат (1.12.4),

их стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма

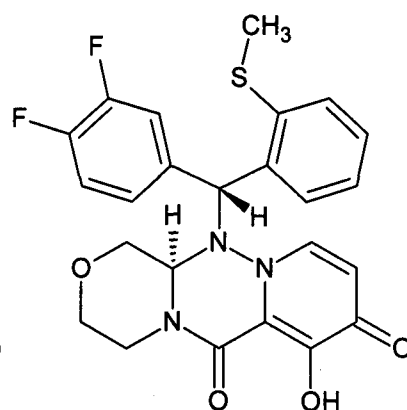




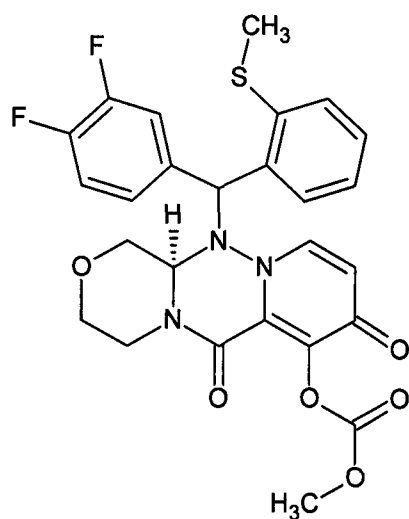
1.10.2



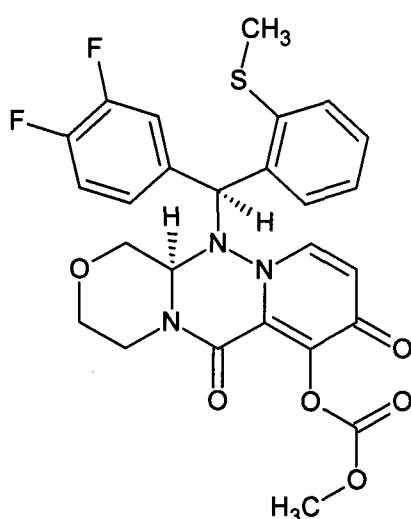
1.11.2



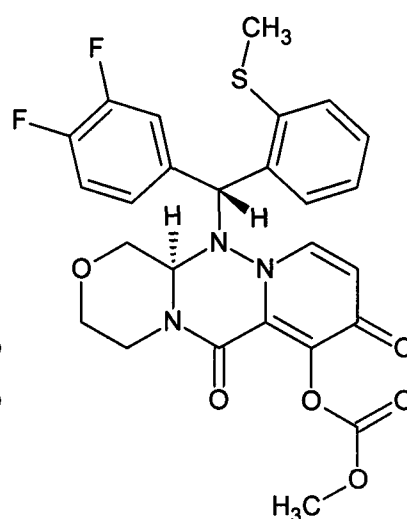
1.12.2



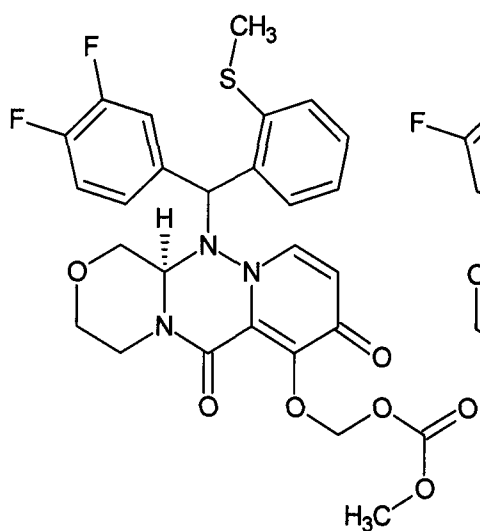
1.10.3



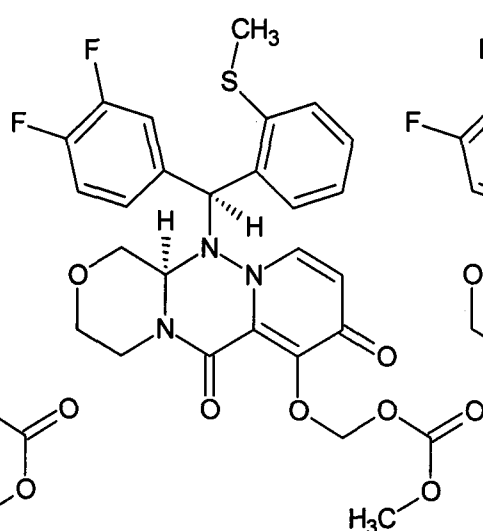
1.11.3



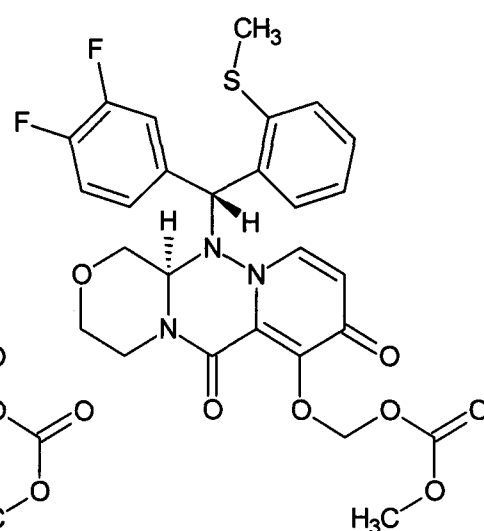
1.12.3



1.10.4



1.11.4

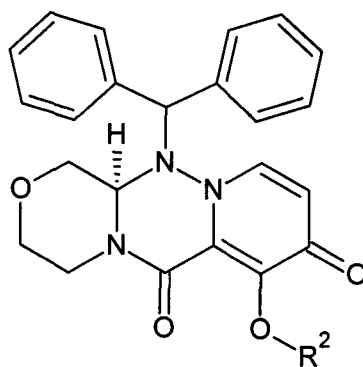


1.12.4

Предпочтительным является:

(12a<sup>1</sup>)-12-дифенилметил-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (общей формулы (1.13),

его стереоизомер, и/или пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и/или кристаллическая или поликристаллическая форма.



1.13

где R<sup>2</sup> - имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительным является:

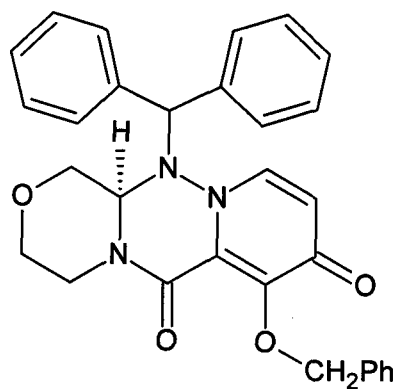
(12a<sup>1</sup>)-1-бензилокси-12-дифенилметил-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.1),

(12a<sup>1</sup>)-7-гидрокси-12-дифенилметил-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.2),

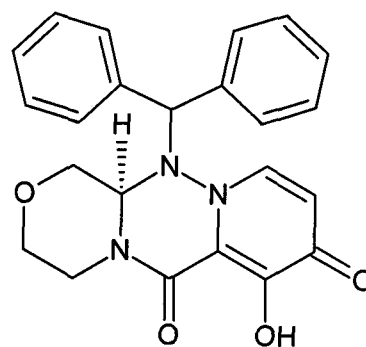
(12a<sup>1</sup>)-12-дифенилметил-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.13.3),

((12a<sup>1</sup>)-12-дифенилметил-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил) метил метил карбонат (1.13.4),

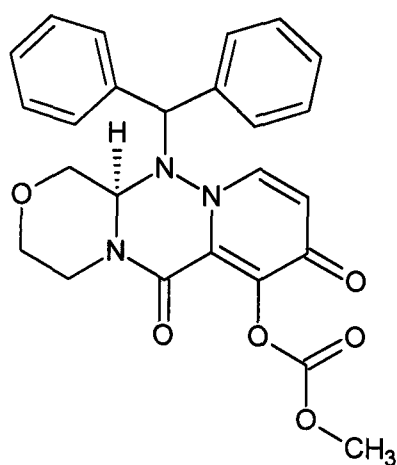
его стереоизомер, и/или пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и/или кристаллическая или поликристаллическая форма.



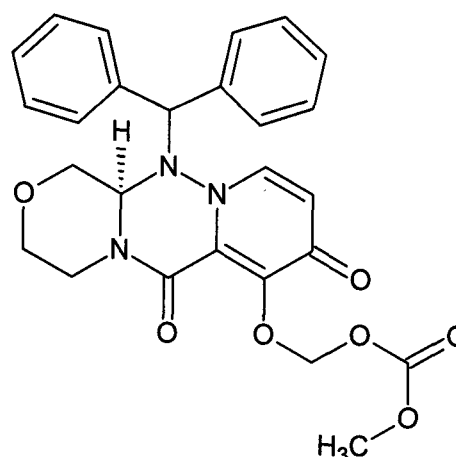
1.13.1



1.13.2



1.13.3

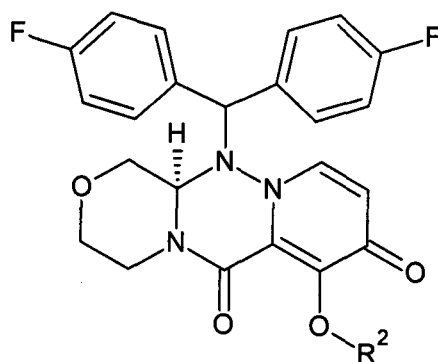


1.13.4

Предпочтительным является:

(12aR)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.14,

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



1.14

где  $R^2$  — имеет вышеуказанное значение.

Более предпочтительным является:

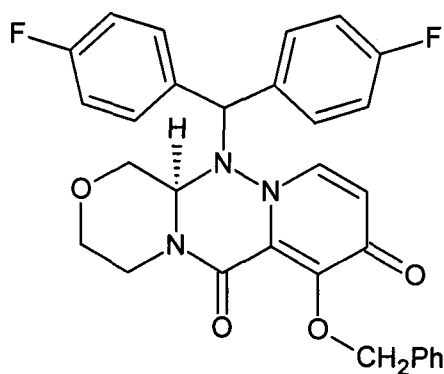
(12a<sup>1</sup>)-7-бензилокси-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.14.1),

(12a<sup>2</sup>)-7-гидрокси-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.14.2),

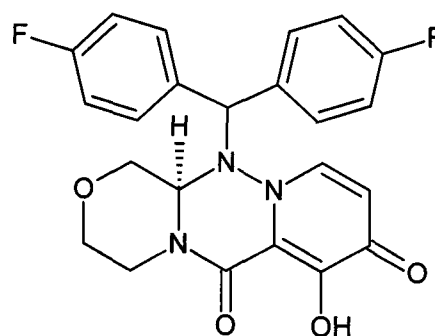
(12a<sup>3</sup>)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.14.3),

((12a<sup>4</sup>)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбонат (1.14.4),

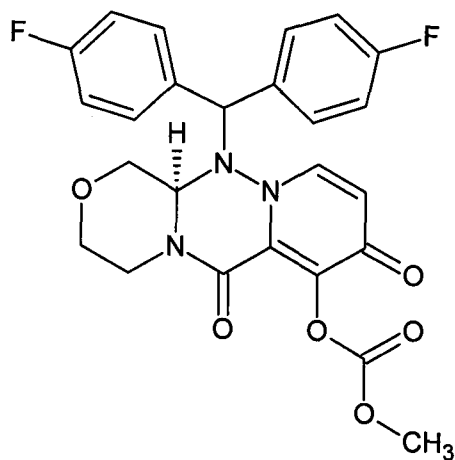
его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма.



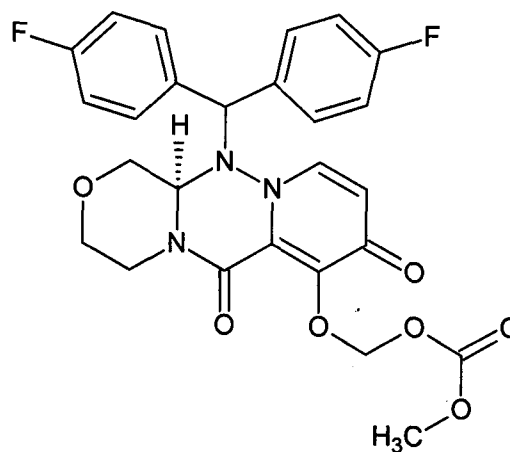
1.14.1



1.14.2

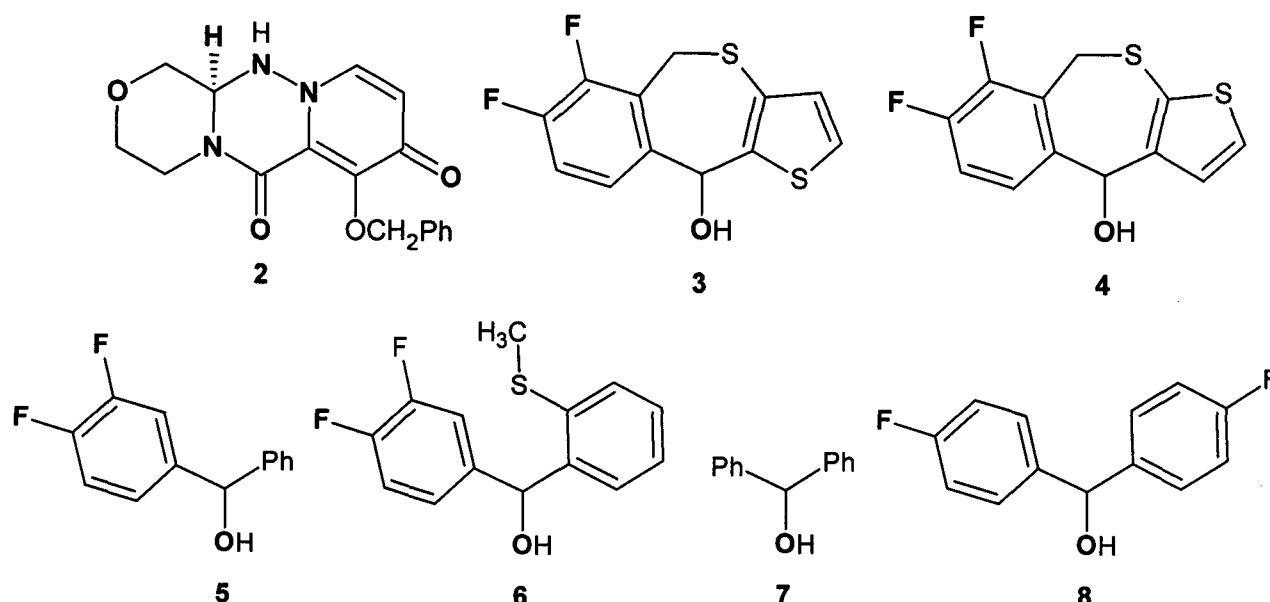


1.14.3



1.14.4

Предметом (данного) изобретения является также способ получения соединений общей формулы (1), который включает получение 7-бензилоксипроизводных (1.1.1-1.14.1) взаимодействием ((12a/?)-7-(бензилокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (2) соответственно с: 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-олом (3) или с: 7,8-дифтор-7,8-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-4-олом (4), или с: (3,4-дифторфенил)(фенил)метанолом (5), (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанолом (6), дифенилметанолом (7) или с: бис(4-фторфенил)метанолом (8)



Образующиеся в результате этой реакции 7-бензилоксипроизводные (1.1.1, 1.4.1, 1.7.1 и 1.10.1) разделяют на соответствующие диастереоизомеры (1.2.1, 1.3.1, 1.5.1, 1.6.1, 1.8.1, 1.9.1, 1.11.1, 1.12.1) строение которых подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА). Так, например, диастереомер ((12a/?)-7-(бензилокси)-12-[(10S)-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.2.1) (был перекристаллизован из этанола и изопропанола, в результате чего были получены ромбические кристаллы, которые по данным РСА представляют собой соответствующие сольваты с этанолом (1.2.1·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) и изопропанолом (1.2.1·i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH) в соотношениях 4:3 и 8:3 представлены на Фиг. 1 и 2.



Диастереомер  $(12a)$ -7-бензилокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-/[1,2,4] триазин-6,8-дион (1.9.1) был перекристаллизован из смеси дихлорметан - гексан, в результате чего были получены кристаллы, которые по данным рентгеноструктурного анализа отнесены к триклинной кристаллической системе (Фиг. 3)..

7-Бензилоксипроизводные 1.1.1-1.14.1 дебензилируют при нагревании в диметилсульфоксиде в присутствии хлористого лития в соответствующие 7-гидроксипроизводные 1.1.2-1.14.2, а последние превращают в пролекарства 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4. Исходный 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ол (3) является новым соединением, поэтому это соединение и способ его получения являются также предметом настоящего изобретения. Согласно изобретению способ получения 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10-ола (3) включает циклизацию 3,4-дифтор-2-[(3-тиенилтио)метил]-бензойной кислоты (3.6) в присутствии  $PCl_5$  и восстановление образующегося 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин-10(5H)-она (3.7) боргидридом натрия (Схема 1).

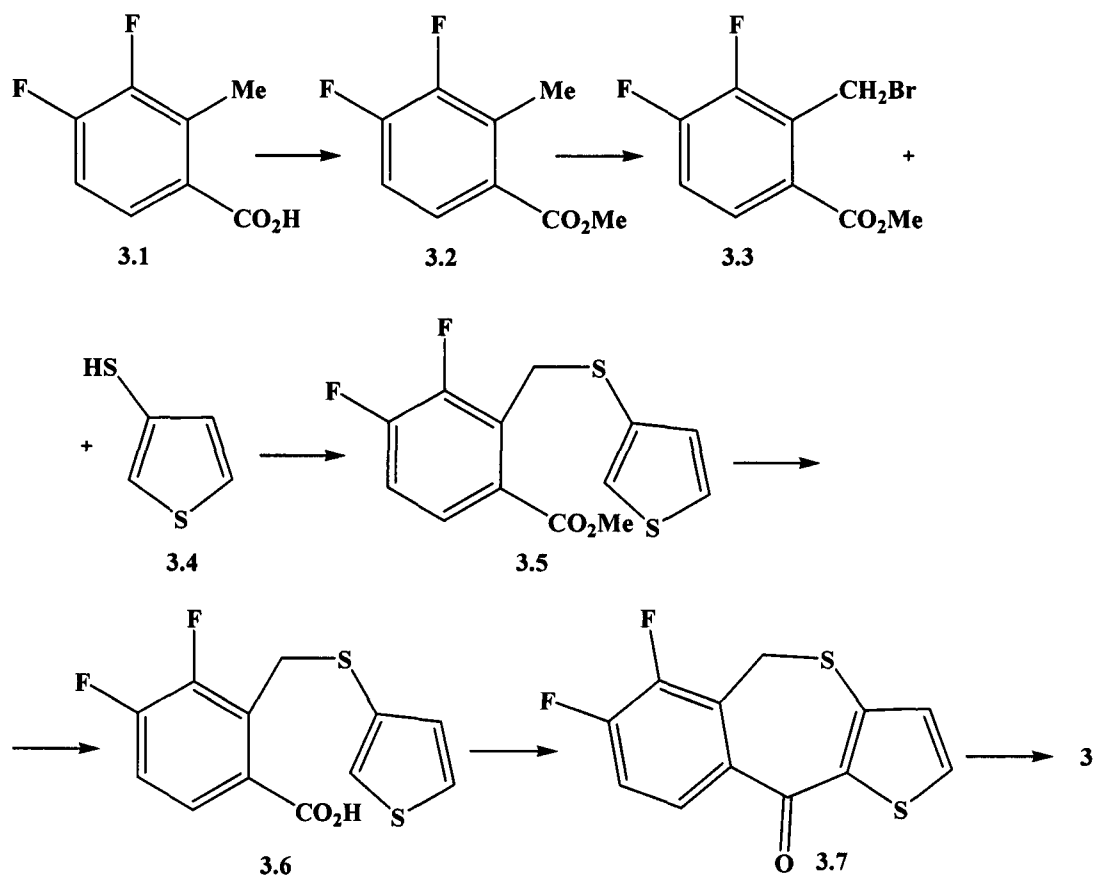


Схема 1. Синтез 6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин -10-ола (3).

Исходный 7,8-дифтор -7,8-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -10-ол (4) является новым соединением, поэтому это соединение и способ его получения являются также предметом настоящего изобретения.

Согласно изобретению способ получения 7,8-дифтор -7,8-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -10-ола (4) включает циклизацию 3,4-дифтор -2-[(3-тиенилтио)метил]-бензойной кислоты (4.3) в присутствии  $PCl_5$  и восстановление образующегося 6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин -10(5H)-она (4.4) боргидридом натрия (Схема 2).

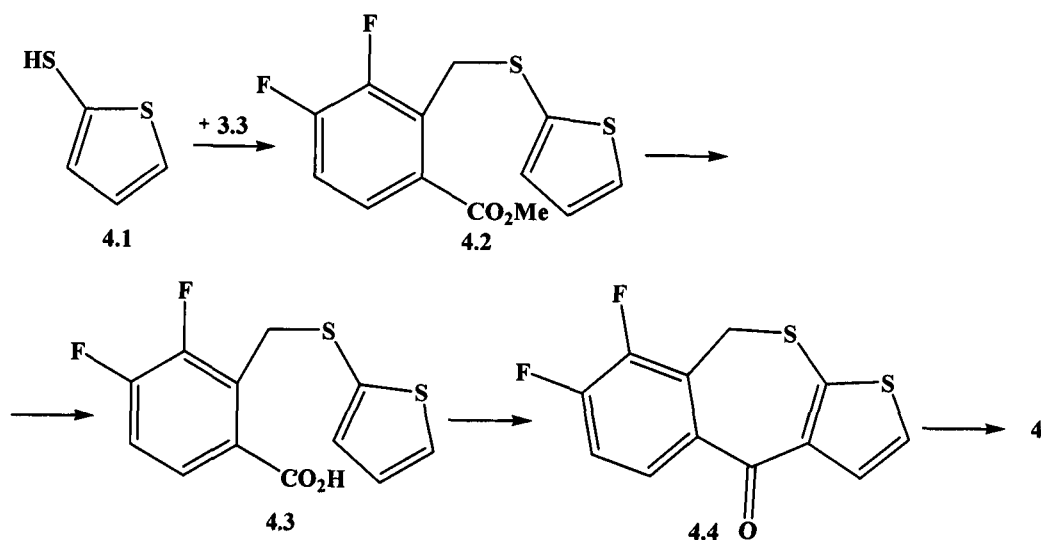


Схема 2. Синтез 7,8-дифтор-7,8-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-10-ола (4).

Исходный (3,4-дифторфенил)(фенил)метанол (5) является новым соединением, поэтому это соединение и способ его получения являются также предметом настоящего изобретения.

Согласно изобретению способ получения (3,4-дифторфенил)(фенил)метанола (5) заключается в восстановлении 3,4-дифторбензофенона (5.1) боргидридом натрия (Схема 3).

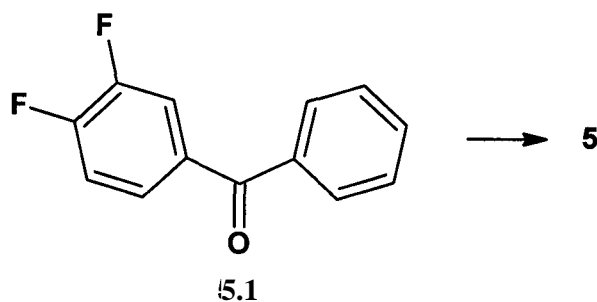


Схема 3. Синтез (3,4-дифторфенил)(фенил)метанола (5).

Исходный (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанол (6) является новым соединением, поэтому это соединение и способ его получения являются также предметом настоящего изобретения. Согласно изобретению способ получения (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6) заключается в восстановлении (3,4-дифторфенил)[2-метилсульфанил]фенил]метанола (6.6) боргидридом натрия (Схема 4).

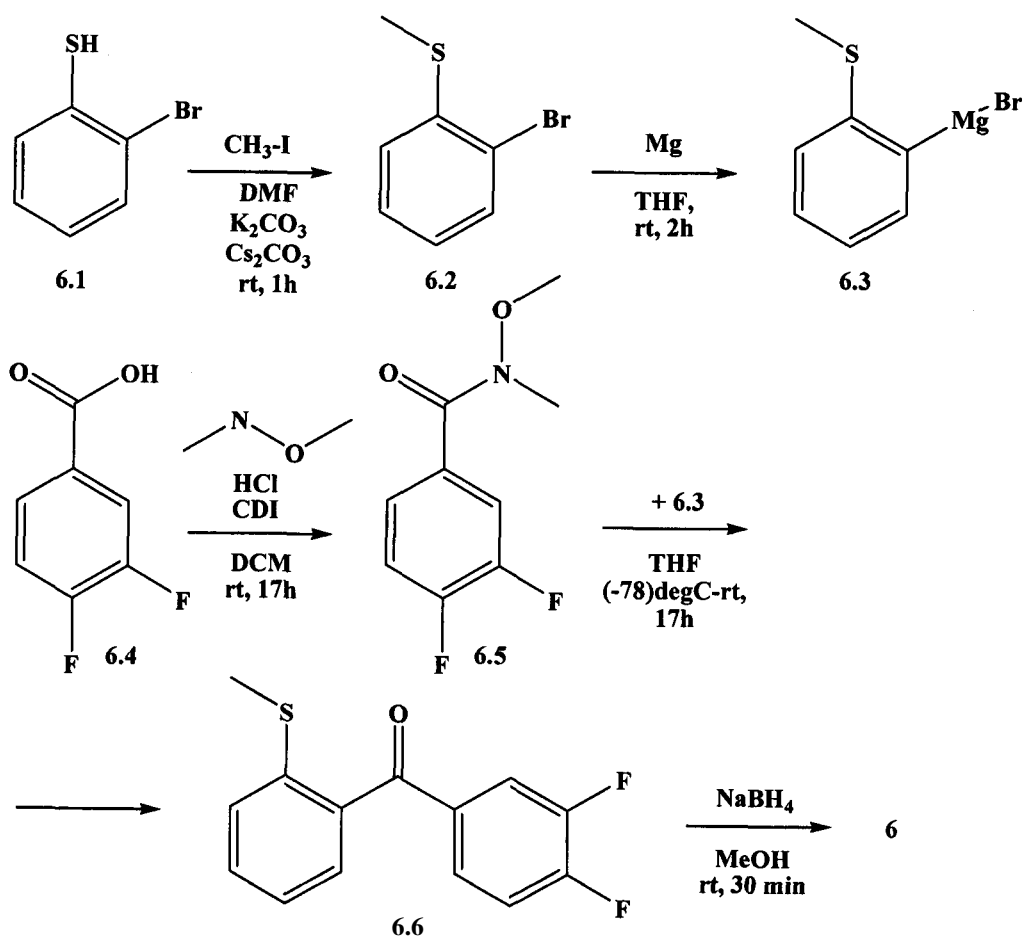


Схема 4. Синтез (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6).

Новые 7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дионы, содержащие в положении 12 диарилметильные заместители, в отличие от Балоксавира (ВХА) являются перорально доступными ингибиторами вируса гриппа с достаточно высокой биодоступностью. При этом (смаке и АUC<sub>посл</sub> ингибиторов на 1-2 порядка лучше этих параметров ВХА).

Таблица 21. Фармакокинетические параметры в плазме при ИРО мышам препаратом в дозе 15 мг/кг.

Препарат	1.8.2	1.9.2	1.13.2	1.14.4	ВХА
Контроль	1.8.2	1.9.2	1.13.2	1.14.4	ВХА
Ke1, 1/ч	0.25	0.27	0.24	0.27	0.19
T1/2, ч	2.75	2.56	2.91	2.55	3.74
Tмакс, ч	1	1	0.5	2	4
Смакс, нг/мл	2090	2375	684	308	11.9
AUCпосл, ч·нг/мл	9448	10958	2,657	1,822	80
AUCINF, ч·нг/мл	9469	10977	2,661	2,069	95
MRTпосл, ч	3.48	3.34	2.64	3.23	4.79
F <sub>AUCпосл</sub> , %	НД*	НД*	42	23	НД*

Ke1 – константа элиминации.

T1/2 – период полувыведения.

AUC<sub>посл</sub> = площадь под кривой «концентрация - время» от момента введения препарата до определения последней поддающийся количественному измерению концентрации.

AUC<sub>INF</sub> = площадь под фармакокинетической кривой (зависимость концентрации от времени) от 0 до бесконечности.

MRT<sub>посл</sub> = среднее время удержания в неизменном виде в организме от момента введения препарата до определения последней поддающийся количественному измерению концентрации.

Фармакокинетические параметры, в частности, (Смакс и AUC<sub>посл</sub> в плазме при ИРО введений мышам (Табл. 2) новых проингибиторов в 10-40 раз превышают таковые Балоксавира Марбоксила (ВХМ).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры в плазме при (РО) мышам препаратов в дозе 15 мг/кг:

Препарат	1.3.4	1.8.4	1.9.4	1.13.4	1.14.4	5101
Контроль	1.3.2	1.8.2	1.9.2	1.13.2	1.14.4	5107
Ke1, 1/ч	0.25	0.25	0.26	0.30	0.74	0.17
T1/2, ч	2.74	2.75	2.71	2.28	0.93	4.05
Tмакс, ч	2	1	1	2	4	4
Cмакс, нг/мл	48.9	2090	397	875	647	55.3
AUCпосл, ч·нг/мл	224	9448	2078	3935	3186	392
AUCINF, ч·нг/мл	233	9469	2082	3938	3189	397
MRTпосл, ч	3.78	3.48	3.78	3.35	3.76	5.55
F <sub>AUCпосл</sub> , %	23.9			62.2	39.6	

Гидроксипроизводные 1.1.2-1.14.2 являются наномолярными ингибиторами изолятов вируса гриппа. Так, например, активность ингибиторов 1.8.2, 1.9.2, 1.13.2 и 1.14.2 в отношении изолятов гриппа A/California/2009 (H1N1) в культуре клеток MDCK имеет значение  $EC_{50} = 2-4$  нМ, практически совпадающее с этой активностью Балоксавира (по нашим данным  $EC_{50} = 2.4$  нМ). Ингибитор 1.3.2 в отношении изолятов гриппа A/California/2009 (H1N1), A/Aichi/2/69 (H3N2) и A/Perth/265/2009 (H1N1pdm09) (H275Y) в культуре клеток MDCK даже превышает в идентичных условиях активность Балоксавира (ВХА) (Табл. 3).

Таблица 3. Противовирусная активность нового ингибитора 1.2.2 и ВХА в отношении изолятов Вирусов Гриппа А в культуре клеток MDCK.

Препарат	A/California/2009 (H1N1)	A/Aichi/2/68 (H3N2)	A/Perth/265/2009 (H1N1pdm09) (H275Y)
	EC <sub>50</sub> , нМ		
1.3.2	<0.3	0.23	0.8
ВХА	2,4	1.04	1.1

Предметом настоящего изобретения является применение 7,8-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ола (3), 7,8-дифтор-7,8-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-10-ола (4), (3,4-дифторфенил)(фенил)метанола (5), (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6), дифенилметанола (7) и бис(4-фторфенил)метанола (8) в качестве полупродукта синтеза соединений общей формулы 1.

Предметом настоящего изобретения является применение 7-бензилоксипроизводных 1.1.1-1.14.1 в качестве полупродукта синтеза соответствующих 7-гидроксипроизводных 1.1.2-1.14.2.

Предметом настоящего изобретения является применение 7-гидроксипроизводных 1.1.2-1.14.2 в качестве полупродукта синтеза пролекарств 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4.

Предметом настоящего изобретения является применение 7-гидроксипроизводных 1.1.2-1.14.2, или их стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, и их кристаллической или поликристаллической формы, в качестве ингибитора вируса гриппа.

Предметом настоящего изобретения является применение соединений 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4 или их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и их кристаллических или поликристаллических форм в качестве проингибиторов (пролекарств) вируса гриппа.

Предметом настоящего изобретения является применение ингибиторов 1.1.2-1.14.2 или пролекарств 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4 или их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и их кристаллических или поликристаллических форм для лечения или профилактики вирусных заболеваний.

Предметом данного изобретения является противовирусная фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из ряда 1.1.2-1.14.2 или ряда пролекарств 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4 или ряда их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и их кристаллических или поликристаллических форм в терапевтически эффективном количестве для лечения или профилактики вирусных заболеваний.

Более предпочтительной является противовирусная фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из ряда 1.1.2-1.14.2 или ряда пролекарств 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4 или ряда их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и их кристаллических или поликристаллических форм в терапевтически эффективном количестве для лечения или профилактики гриппа.

Предметом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики вирусного заболевания, характеризующийся введением пациенту соединения, выбранное из ряда 1.1.2-1.14.2 или ряда пролекарств 1.1.3-1.14.3 и 1.1.4-1.14.4 или ряда их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и их кристаллических или поликристаллических форм или фармацевтической композиции по данному изобретению.

С целью лечения вышеупомянутых заболеваний, в том числе гриппа у людей, соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально, в виде порошка, гранулы, таблеток, капсул, пилюль, жидкости и т.п., или парентерально, в виде инъекций, суппозиторияв, чрескожное лекарственное средство, ингалятор и тому подобное. Эффективные дозы настоящих соединений могут быть смешаны с эксципиентами, подходящими для дозированной формы, такими как наполнители, связующие, увлажнители, дезинтеграторы и смазывающие вещества, если это необходимо, для получения фармацевтических препаратов. Для подготовки инъекции стерилизацию проводят с подходящим носителем.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться перорально или парентерально. Для перорального введения обычно используемые лекарственные формы, такие как таблетки, гранулы, порошок и капсулы, могут быть получены в соответствии с обычными способами. Для парентерального введения можно использовать подходящую обычную лекарственную форму, такую как инъекция.

Эффективные дозы соединений по настоящему изобретению могут быть смешаны с различными фармацевтическими эксципиентами, подходящими для лекарственной формы, такими как наполнители, связующие вещества, дезинтеграторы и смазывающие вещества, если это необходимо, для получения фармацевтических композиций.

Доза соединений по настоящему изобретению зависит от состояния заболевания, пути введения, возраста или веса пациента. Обычная пероральная доза для взрослых составляет от 0,1 до 100 мг/кг в день, предпочтительно от 11 до 20 мг/кг в день. Доза фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно определяется исходя из возраста и веса пациента, типа и тяжести заболевания, пути введения и тому подобного. Обычная пероральная доза для взрослых находится в диапазоне от 0,05 до 100 мг/кг в день, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг в день. Парентеральная доза для взрослых значительно



варьируется в зависимости от пути введения, но обычно находится в диапазоне от 0,005 до 10 мг/кг в день, предпочтительно от 0,01 до 1 мг/кг в день. Дозу можно вводить один раз в день, или можно разделить на несколько суточных доз. Соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами (далее, называемые комбинированными лекарственными средствами) для увеличения активности соединения, уменьшения дозы соединения или тому подобного.

В случае лечения гриппа соединение по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с ингибитором нейраминидазы (например, Озелтамивир, Занамивир, Перамивир, АV-5080, Инабису и тому подобное); РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы (например, Favipiravir); M2-ингибитор белка (например, Амантадин); РВ2-ингибитор связывания белка (cap-binding protein РВ2, например, VX-787); анти-НА-антитело (например, МНAA 4549A); интерфероны (например, Гриппферон), индукторы интерферона (например, Кагоцел). Также возможны иммунные агонисты (например, нитазоксанид). В этом случае время введения для соединения по настоящему изобретению и комбинированного лекарственного средства не ограничено. Их можно назначать пациентам, которых нужно лечить, в то время или в разное время. Кроме того, соединение настоящее изобретение и комбинированное лекарственное средство можно вводить в виде двух или более композиций, независимо от каждого активного ингредиента или одной композиции, содержащей каждый активный ингредиент.

Доза для комбинированных препаратов может быть выбрана соответствующим образом в отношении клинической дозы. Соотношение компаундирования соединений по настоящему изобретению и совместно вводимых лекарственных средств может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от подлежащего лечению, пути введения, заболевания, подлежащего лечению, симптомов, комбинации лекарств и тому подобного. Для введения у людей, например, 1 часть по массе соединений по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с 0,01-100 весовых частей совместно вводимых лекарств.

Изобретение иллюстрируется следующими чертежами:

Фиг. 1. Фрагменты упаковки сольватов 1.2.1·(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) (А) и 1.2.1·i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH (Б), полученные в результате рентгеноструктурного анализа кристаллов с использованием программы Platon.

Фиг. 2. Общий вид одной из двух симметрически независимых молекул солятов 1.2.11  $C_2H_5ONH(A)$  и 1.2.11  $-C_3H_7ONH(B)$ , в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний  $r=50\%$ . Сольватные молекулы этанола и изопропанола для ясности не показаны.

Фиг. 3. Общий вид молекулы 1.9.11 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний  $r=50\%$  (A) и версия полученная с использованием программы Platon (B).

#### Лучший вариант осуществления изобретения

Настоящее изобретение более подробно иллюстрируется, но не ограничивается посредством примеров синтеза соединений общей формулы I и их испытаний.

Общие процедуры по химии. Все химические вещества и растворители использовались в том виде, в котором они были получены от поставщиков, без дальнейшей очистки. Неочищенные реакционные смеси концентрировали при пониженном давлении путем удаления органических растворителей на роторном испарителе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (NMR) регистрировали с использованием спектрометра Bruker DPX-400 при комнатной температуре (к.т.) с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги ( $\delta$ ) представлены в частях на миллион (ppm), а сигналы представлены в виде s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет) или br s. (широкий синглет).

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получали на масс-спектрометре Orbitrap Elite (Thermo, Бремен, Германия), оборудованном источником ионов HESI.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Чистота конечных соединений была определена с помощью ВЭЖХ и составляла более 98%. Условия ВЭЖХ для оценки чистоты были следующими: ВЭЖХ Shimadzu, XBridge C18, 4,6 мм x 250 мм (3,5 мм); градиент 0,1% TFA в 5% ацетонитриле // воде (A) и 0,1% TFA ацетонитриле (B); скорость потока 0,5 мл/мин; время сбора 20 мин; длина волны, УФ 214 и 254 нм. Система препаративной ВЭЖХ включала два набора насосов Shimadzu LC-8A, контроллер Shimadzu SCL H0Avr и детектор Shimadzu SPD H0Avr. Использовали колонку Reprosil-Pur C18-AQ 10 мм, 250 мм x 20 мм. Подвижная фаза имела градиент 0,1% TFA в воде (A) и 0,1% TFA в ацетонитриле (B). ЖХ // MS (LC/MS) проводили на системе PE Sciex API 165 с

использованием электрораспыления в режиме положительных ионов в М (+Н) и системы ВЭЖХ Shimadzu, оснащенной колонкой Waters XBridge C18 3,5 мкм (4,65 мм × 150 мм), Диастериоизомеры делили на хиральной ВЭЖХ (Phenomenex Lux 5 Cellulose-4, AXIA F, 250 × 30,00) мм. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Детектор: УФ, 215 нм.

Рентгеноструктурное исследование образцов проводили на дифрактометре Bruker AXS D5000 с использованием CuKα-излучения (графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении (по F<sup>2</sup><sub>hkl</sub>). Атомы водорода, OH-групп, сольватных молекул этанола и изопропанола локализованы в разностных Фурье-синтезах, а положения остальных атомов рассчитаны геометрически. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении по модели наездника. Расчеты проведены с использованием программ SHELXTL PLUS [Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.*, 2008, A64: 112-122] и Olex2 [Dolomanov, O.V. et al. *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341].

Пример 1: 6,7-Дифтортиено 13.2-с[2]бензотиепин-10(5H)-он (4.1) и 6.7-дифтор-5.10-дигидротиеног 3.2-с[2]бензотиепин-10-ол (3) получают по схеме 1.

К раствору 30 г (174.3 ммоль, 1 экв.) 3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (3.1) в 300 мл метанола прибавили по каплям 207 г (1.74 моль, 10 экв.) хлористого тионила. Смесь нагрели до кипения с обратным холодильником и выдержали 17 часов. Реакционную массу упарили на роторном испарителе, остаток залили водой, продукт отфильтровали и сушили на воздухе. Получали 26.4 г метилового эфира 3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (3.2) в виде белого кристаллического порошка: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 16.9, 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (d, J = 2.7 Hz, 3H).

К раствору 28.0 г (150.4 ммоль, 1 экв.) полученного эфира 3.2 в 650 мл тетрахлорметана при перемешивании и комнатной температуре прибавили 67.0 г (376.0 ммоль, 2.5 экв.) N-бромсукцинимид. Реакционную массу нагрели до кипения и одной порцией прибавили 360 мг (1.5 ммоль, 0.01 экв.) перекиси бензоила. Реакционную массу перемешивали при кипячении с обратным холодильником 17 часов. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали и промыли тетрахлорметаном. Фильтрат упарили на роторном испарителе, а остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1:9). Получали 39.9 г метилового эфира 2-(бромметил)-3,4-дифтор-2-бензойной кислоты (3.3) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии,

давая белые кристаллы:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.877–7.777 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 16.8, 8.83$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

К суспензии (12.5 г (90.33 ммоль, 1.5 экв))  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и (3.9 г (12.0 ммоль, 0.2 экв))  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  в 70 мл ДМФ прибавили (7.0 г (60.22 ммоль, 1.1 экв)) тиофен-3-тиола (3.4) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение (30) мин. К реакционной массе прибавили (14.5 г (54.77 ммоль, 1 экв)) метилового эфира 2-(бромметил)-3,4-дифторбензойной кислоты (3.3) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение (17) часов. Смесь упарили на роторном испарителе досуха, к остатку прибавили (150) мл этилацетата и (250) мл воды. Органический слой отделили от воды, экстрагировали (150) мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли водой, рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили на роторном испарителе досуха. Продукт очищен методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан: этилацетат = 1:0–100:1–50:1–10:1). Получили (12,2) г метилового эфира 3,4-дифтор-2-[(3-тиенилтио)метил]бензойной кислоты (3.5) в виде желтого масла:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.72–7.66 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 5.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.48–7.39 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 3.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

К раствору (7.9 г (26.3 ммоль, 1 экв.) метилового эфира 3,4-дифтор-2-[(3-тиенилтио)метил]бензойной кислоты (3.5) в 80 мл метанола прибавили раствор (5.0 г (118.4 ммоль, 4.5 экв.) гидрата гидроксида лития в 40 мл воде. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение (17) часов и упарили на роторном испарителе досуха. К остатку прибавили (100) мл воды, 2N HCl до pH ~ 1-3 и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение (30) мин. Осадок фильтруют и сушат на воздухе. Получили (7) г 3,4-дифтор-2-[(3-тиенилтио)метил]бензойной кислоты (3.6) в виде белого порошка:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13.36 (br.s, 1H), 7.78–7.71 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 5.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.47–7.34 (m, 2H), 6.98–6.92 (m, 1H), 4.48 (s, 2H).

К раствору (1.0 г (3.5 ммоль, 1 экв.) 3,4-дифтор-2-[(3-тиенилтио)метил]бензойной кислоты (3.6) в (120) мл бензола прибавили (0.87 г (4.2 ммоль, 1.2 экв.)  $\text{PCl}_5$ ) и смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение (10) мин, затем охладили до комнатной температуры. Через реакционную массу пропускали аргон (слабый ток) (10) мин. для удаления хлористого водорода. Реакционную массу охладили до (0)°C и прибавили по каплям (0.91 г (3.5 ммоль, 1 экв.)) тетрахлорида солова. Реакционную массу перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение (10) мин, затем охладили. К реакционной

массе прибавили 170 мл эфира и смесь, промыли дважды (по 50) мл 2N HCl, 50 мл воды, раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили досуха на роторном испарителе. Продукт выделен методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан:этилацетат = 30:1-20:1). Получили 3,9 г 6,7-дифтортиено [3,2-с][2]бензотиэпина -10(5H)-она (3.7) в виде желтого порошка:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.07 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H).

К суспензии 3.9 г (14.5 ммоль, 1 экв.) 6,7-дифтортиено [3,2-с][2]бензотиэпина -10(5H)-она (3.7) в 100 мл метанола прибавили 0.28 г (7.3 ммоль, 0.5 экв.) боргидрид натрия и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу упарили на роторном испарителе, к остатку прибавили 100 мл насыщ. раствор  $\text{NaHCO}_3$  в воде. Продукт отфильтровали, промыли водой и сушили на воздухе. Получили 3,9 г 6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиэпина -10-она (3) в виде желтоватого порошка:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.47 – 7.26 (m, 3H), 6.84 – 6.63 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.59 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H).

Пример 2: 7.8-Дифтор -4.9-дигидротиено [2.3-с][2]бензотиэпина -4-ол (4.1 получают по схеме 2.

К суспензии 8.9 г (64.5 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 2.8 г (8.6 ммоль)  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  в 50 мл ДМФ прибавили 5.0 г (43.0 ммоль) тиофен -2-тиола (4.1) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной массе прибавили 11.4 г (43.0 ммоль) метилового эфира 2-(бромметил)-3,4-дифторбензойной кислоты (3.3) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Полученную смесь упарили на роторном испарителе досуха, к остатку прибавили 150 мл этилацетата и 250 мл воды. Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли водой, раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили на роторном испарителе досуха. Продукт очищен методом колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:гексан 1:4). Получили 9.2 г метилового эфира 3,4-дифтор -2-[(2-тиенилтио)метил]бензойной кислоты (4.2) в виде желтого масла.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.64 (dd,  $J = 5.3, 11.2$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 18.1, 8.6$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 5.3, 3.6$  Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

К раствору 9.22 г (30.65 ммоль) метилового эфира 3,4-дифтор-2-[(2-тиенилтио)метил]-бензойной кислоты (4.2) в 50 мл метанола прибавили раствор 2.65 г (45.9 ммоль) KOH в 50 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 177 часов, затем отогнали метанол при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали дважды по 50 мл эфира после чего подкислили 2N HCl до pH ~ 1-3. Выпавший осадок перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получали 8.4 г 3,4-дифтор-2-[(2-тиенилтио)метил]-бензойной кислоты (4.3) в виде белого порошка.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13.36 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 17.8, 8.7$  Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 4.44 (s, 2H).

К раствору 4.2 г (4.7 ммоль) 3,4-дифтор-2-[(2-тиенилтио)метил]-бензойной кислоты (4.3) в 70 мл бензола прибавили 3.7 г (17.6 ммоль)  $\text{PCl}_5$  и смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Через реакционную массу для удаления хлористого водорода пропускали 10 мин. аргон (слабый ток). Реакционную массу охлаждали в бане лед-вода до 0°C и прибавляли по каплям 3.8 г (14.7 ммоль, 1 экв.) тетрахлорида олова. Реакционную массу перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной массе прибавляли 70 мл эфира и промывали дважды по 50 мл 2N HCl, 50 мл воды, раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха на ротаторном испарителе. Продукт выделен методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан: этилацетат 20:1). Получали 1.8 г 7,8-дифтортиено [[2,3-с][2]бензотиепин-4(9H)-она (4.4) в виде желтого порошка.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.62 – 7.45 (m, 4H), 4.49 (s, 2H).

К суспензии 1.8 г (6.7 ммоль) 7,8-дифтортиено [[2,3-с][2]бензотиепин-4(9H)-она (4.4) в 50 мл метанола прибавляли 0.25 г (6.7 ммоль) боргидрид натрия и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу упарили на ротаторном испарителе, остаток суспендировали в 50 мл хлористого метилена, промывали 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Метиленовый раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха. Остаток в колбе закристаллизовался. Продукт промывали водой и сушили на воздухе. Получали 1.7 г 7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [[2,3-с][2]бензотиепин-4-ола (4) в виде желтоватого порошка.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H).

Пример 3. (3,4-Дифторфенил )фенил )метанол (5) получают аналогично синтезу спиртов 3 и 4 из соответствующих кетонов 3.77 и 4.4. (3,4-Дифторфенил )фенил )метанол (5): LC-MS<sup>+</sup> (ESI, 20 min), 221 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.29-7.42 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

Пример 4. (3,4-Дифторфенил )(2-метилсульфанилфенил )метанол (6).

К суспензии 11.0 г (79.4 ммоль, 1.5 экв.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 3.5 г (10.6 ммоль, 0.2 экв.) CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 50 мл ДМФ прибавили 10.0 г (52.9 ммоль, 1 экв.) 1-бром-2-тиофенол (6.1) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси прибавили 11.3 г (79.4 ммоль, 1.5 экв.) подметана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливают в 200 мл воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, объединенные органические фазы промывают водой, рассолом и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упарили на роторном испарителе досуха и продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получили в виде желтого масла 10.4 г (97%) 1-бром-2-метилсульфанилбензола (6.2): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 = 7.28 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

К раствору 18.7 г (118.3 ммоль, 1 экв.) 3,4-дифторбензойной кислоты (6.4) в 374 мл хлористого метилена медленно прибавили 20.1 г (124.2 ммоль, 1.05 экв.) CDI и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут до прекращения выделения CO<sub>2</sub>. К реакционной смеси прибавили 12.7 г (130.1 ммоль, 1.1 экв.) гидрохлорида *N*, *O*-диметилгидроксиламина и перемешивали при комнатной температуре 17 ч. Смесь разбавили 400 мл воды, слои разделили и водный слой экстрагировали хлористым метиленом (дважды по 100 мл). Объединенные органические слои промывают 200 мл воды, 100 мл рассола, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают на роторном испарителе. Получают в виде бесцветного масла 12 г (50%) 3,4-дифтор-*N*-метокси-*N*-метилбензамида (6.5):

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 = 7.49 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 18.1, 8.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

К суспензии 11.49 г (61.4 ммоль, 1.2 экв.) Mg в 60 мл ТГФ прибавили 10.4 г (51.2 ммоль, 1 экв.) 1-бром-2-(метилсульфанил)бензола (6.2) и смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Получали раствор [2-(метилсульфанил)фенил]магнийбромид (6.3) в ТГФ.

К охлажденному до (-78)°C (ацетон, сухой лед) раствору 10.3 г (51.2 ммоль, 1 экв.) 3,4-дифтор-*N*-метокси-*N*-метилбензамида (6.5) в 60 мл ТГФ по каплям прибавили раствор [2-

(метилсульфанил )фенил магнийбромида (6.3) в ТГФ), поддерживая температуру (-78) - (-60)°С. Смесь перемешивали при (-70)°С в течение 155 мин., затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 177 часов. Реакционную массу охладили до 0°C, к реакционной массе прибавили 200 мл 1N HCl и смесь, перемешивали в ледяной бане в течение 15 мин. К смеси прибавили 50 мл этилацетата и 100 мл воды, органический слой отделили и водный слой экстрагировали этилацетатом (дважды по 100 мл). Объединенный органический экстракт промыли водой (дважды по 50 мл), рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили на роторном испарителе до суха. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат : гексан (= 30:1—20:1)). Получали в виде бесцветного масла 3.6 г (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6.6): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71—7.64 (m, 1H), 7.58—7.47 (m, 2H), 7.46—7.41 (m, 1H), 7.39—7.34 (m, 1H), 7.28—7.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

К раствору 3.6 г (13.6 ммоль, 1 экв.) (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6.6) в 36 мл метанола прибавили 0.26 г (6.8 ммоль, 0.5 экв.) NaBr и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу упарили на роторном испарителе, к остатку прибавили 10 мл 2N HCl и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К смеси порциями прибавили насыщенный раствор 100 мл NaHCO<sub>3</sub> и органический продукт экстрагировали этилацетатом (трижды по 60 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили на роторном испарителе до суха. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан : этилацетат = 30:1—15:1—9:1—7:1—5:1). Получали в виде бесцветного масла 2.9 г (77%) (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанола (6): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38—7.26 (m, 4H), 7.23—7.17 (m, 1H), 7.13—7.07 (m, 1H), 6.10 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

Пример 5. (1*a*R)-7-(Бензилокси)-12-((5*A*(0-дигидро-3,2-с[1,2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазиног-3,4-с[пиридог-2,1-е]1,2,4-триазин-6,8-дионы)-1,1,1-третбутилдиастереомеры 1.2.1.1.3.1.

К смеси 3.3 г (10.1 ммоль, 1 экв.) 7-(бензилокси)-3,4,12,12-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазиног-[3,4-с]пиридог-[2,1-е][1,2,4] триазин-6,8-диона ((2) и 4.1 г (15.2 ммоль, 1.5 экв.) (6,7-дифтор-5,10-дигидротиеног-[3,2-с][2]бензотиепин-10-ола(3) прибавили 64.3 г (101 ммоль, 10 экв.) 50% ТЭР



в этилацетате. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, вылили в смесь 200 мл насыщ. раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 200 мл этилацетата. Водный раствор отделили и слой этилацетата снова промыли насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили на роторном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (ЕЮАс). Продукт 1.1.1 получен в виде белого порошка (5.7 г, 97%). Полученная смесь диастереомеров перекристаллизована из 170 мл этилацетата. Осадок отфильтрован и промыт на фильтре этилацетатом. Получен диастереомер 1.3.1 в виде белого порошка 1.46 г (25%). Фильтрат упарен на роторном испарителе досуха, остаток разделяли на хиральной HPLC, получали диастереомер 1.2.1, который выходил из колонки первым, и диастереомер 1.3.1, который выходил из колонки вторым. Дополнительно перекристаллизовали 2.8 г диастереомера 1.2.1 из 100 мл изопропанола. Абсолютная конфигурация диастереомеров 1.2.1 и 1.3.1 установлена на основании данных PCA (Табл. 4) ромбических сольватов (Фиг. 1 и 2) 1.2.1-с зн 5 и 1.2.1-с зн 7 (соотношениях 4:3 и 8:3 соответственно), полученных в результате кристаллизации диастереомера 1.2.1 из этанола и изопропанола.

Таблица 4. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения 1.2.1· $\text{C}_2\text{H}_5$  и 1.2.1· $i\text{-C}_3\text{H}_7$ .

Параметры	1.2.1· $\text{C}_2\text{H}_5$	1.2.1· $i\text{-C}_3\text{H}_7$
Брутто формула	$\text{C}_{122}\text{H}_{110}\text{F}_8\text{N}_{12}\text{O}_{19}\text{S}_8$	$\text{C}_{241}\text{H}_{208}\text{F}_{16}\text{N}_{24}\text{O}_{35}\text{S}_{16}$
Молекулярная масса	2456.69	4817.26
T, K	120	120
Кристаллическая система	Ромбическая	Ромбическая
Пространственная группа	$\text{P}2_12_12$	$\text{P}2_12_12$
Z	2	1
a, Å	15.2405(4)	15.2647(3)
b, Å	33.4723(8)	33.3600(7)

Продолжение таблицы 4		
c, Å	11.2776(3)	11.4164(3)
$\alpha$ , °	90.00	90.00
$\beta$ , °	90.00	90.00
$\gamma$ , °	90.00	90.00
V, Å <sup>3</sup>	5753.1(3)	5813.6(2)
$d_{\text{выч}}$ , г×см <sup>-3</sup>	1.418	1.376
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	21.77	21.35
F(000)	2556	2502
$2\theta_{\text{max}}$ , °	135	135
Число измеренных отражений	76014	82664
Число независимых отражений	10279	10421
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	9918	9852
Количество уточняемых параметров	779	760
R1	0.0347	0.0522
wR2	0.0904	0.1513
GOF	1.077	1.107
Остаточная электронная плотность, $e \times \text{Å}^{-3} (d_{\text{max}}/d_{\text{min}})$	0.692/-0.413	0.810/-0.390

Диастереомер 11.2.1: LCMS, m/z 580 (M+); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 2H), 5.34 – 5.22 (m, 2H), 5.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.39 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

Диастереомер 1.3.1: LC MS, m/z 580 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.51–7.29 (m, 6H), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.88–5.80 (m, 2H), 5.49–5.34 (m, 1H), 5.25 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.50–4.40 (m, 1H), 4.35 (dd,  $J = 9.9, 2.9$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 10.7, 2.8$  Hz, 1H), 3.70–3.59 (m, 1H), 3.36 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.28–3.19 (m, 1H), 2.99–2.81 (m, 1H).

Пример 6. (12aR)-7-гидрокси-12-(5,10-дигидро[3,2-c][1,2,4]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-e][1,2,4]триазин-6,8-дион 1.1.2 и его диастереомеры 1.2.2 и 1.3.2.

К раствору 0.173 моль (1 экв.) (12a<sup>7</sup>)-7-(бензилокси)-12-(5,10-дигидро[3,2-c][1,2,4]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-e][1,2,4]триазин-6,8-диона (1.1.1) или его диастереомеров 1.2.1 и 1.3.1 в 15 мл диметилацетамида прибавили 36 мг (0.863 ммоль, 5 экв.) LiCl, реакцию нагрели до 80°C и перемешивали в течении 2 часов. Реакционную массу упарили на роторном испарителе досуха, к остатку прибавили 50 мл водного 0.5N HCl и продукт экстрагировали этилацетатом (трижды по 30 мл). Объединенный экстракт промыли рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили на роторном испарителе досуха. Остаток очищен методом HPLC и получили, соответственно ингибитор 1.1.2 (LC MS, m/z 454 (M+1)), или его диастереомеры 1.1.2, 1.3.2 (LC MS, m/z 454 (M+1)). Ингибитор 1.1.2 представляет собой по данным NMR смесь диастереомеров 1.2.2 и 1.3.2 в соотношении 65:35.

Диастереомер 1.2.2: LC MS, m/z 454 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.53–7.37 (m, 3H), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.70–3.56 (m, 2H), 3.46–3.39 (m, 2H), 3.00 (s, 1H).

Диастереомер 1.3.2: LC MS, m/z 454 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.76 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 118.5, 8.3$  Hz, 1H), 7.05–6.87 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 9.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.49–3.39 (m, 2H), 3.05–2.94 (m, 1H);

Пример 7. (12aR)-12-[(10S)-5,10-Дигидроотиено[3,2-c][2]бензотиопин-10-ил]-4,8-диоксо-3,4,6,8,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил-1-оксиметилметилкарбонат [1.1.4] и его диастереоизомеры [1.2.4., 1.3.4.,

к суспензии 0.55 ммоль соединения [1.1.2] или [1.2.2] или [1.2.2], [1.3.2] в 1 мл диметилацетамида прибавили 193 мг (0.75 ммоль) хлорметилметилкарбоната, 137 мг (1.0 ммоль) карбоната калия и 182 мг (0.5 ммоль) йодистого калия, затем реакцию, массу, нагрели до 60°C и перемешивали в течение 48 часов. Реакционную массу упарили на роторном испарителе до суха, к остатку прибавили 10 мл 0.5N HCl и продукт экстрагировали EOA (трижды по 30 мл). Объединенный экстракт промыли 30 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили на роторном испарителе до суха. Остаток очистили HPLC. Получили соответственно пролекарство [1.1.4] (LC MS, m/z: 578; (M+1)) или его диастереоизомеры [1.2.4] (LC MS, m/z: 578; (M+1)), [1.3.4] (LC MS, m/z: 578; (M+1)).

Пример 8. (12R)-12-[(10S)-5,10-Дигидроотиено[3,2-c][2]бензотиопин-10-ил]-4,8-диоксо-3,4,6,8,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илметилкарбонат [1.1.3] и его диастереоизомеры [1.2.3., 1.3.3.]

Продраги [1.1.3] (LC MS, m/z 548 (M+1)), [1.2.3] (LC MS, m/z 548 (M+1)) и [1.3.3] (LC MS, m/z 548 (M+1)) получают аналогично примеру 6, используя метиловый эфир хлормуравьиной кислоты для карбометоксилирования соответственно соединений [1.1.2], [1.2.2] и [1.3.2].

Пример 9. (12aR)-7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидроотиено[2,3-c][2]бензотиопин-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион [1.4.1] и его диастереомеры [1.5.1., 1.6.1.]

К раствору 4.6 ммоль 7,8-дифтор-4,9-дигидроотиено[2,3-c][2]бензотиопин-4-ола (4) в 50 мл пиридина при 0°C прикапали 0.52 г (4.6 ммоль) мезилхлорида и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем к смеси добавили 7-(бензилокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (2) и перемешивали при 70°C еще 24 ч. Упарили пиридин при пониженном давлении, остаток растворили в 100 мл хлористого метилена, промыли 50 мл воды, сушили над сульфатом натрия, упарили. Полученный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле чистым этилацетатом. Получили ((12aR)-7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидроотиено[2,3-

с-[2]бензотиепин -4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро -1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-  
/[1,2,4]триазин -6,8-дион 1.4.1., состоящий из диастереомеров 1.5.1, 1.6.1, которые выделяют на  
препаративной хиральной колонке Phenomenex Lux; 5µ Cellulose-4, AXIA F, 250x30.00 mm.  
Скорость потока: 25 мл/мин. Детектор: УФ, 254 нм. Подвижная фаза постоянного состава:  
ацетонитрил-1-изопропанол 180:20.

(12aR)-7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидроотиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил)-  
3,4,12,12а-тетрагидро -1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]триазин -6,8-диона (1.4.1: LC  
MS m/z: 580 (M+1)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 – 7.51 (m, 2.6H), 7.48 – 7.29 (m, 3.8H),  
7.25 (d, J = 7.7 Hz, 0.4H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1.2H), 6.76 – 6.67 (m,  
0.6H), 6.26 (d, J = 5.2 Hz, 0.4H), 5.83 (s, 0.4H), 5.73 – 5.66 (m, 1.2H), 5.48 (d, J = 14.6 Hz, 0.4H),  
5.35 – 5.26 (m, 1.6H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.24 (d, J =  
14.5 Hz, 0.6H), 4.18 (d, J = 14.3 Hz, 0.4H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 3.84 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H),  
3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1.4H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz, 0.4H), 2.83 (t,  
J = 10.9 Hz, 0.6H).

Диастереомер 1.5.1: LC MS m/z 580 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (t, J = 5.5  
Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 12.0,  
6.5 Hz, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 2H), 5.35 – 5.26 (m, 2H), 5.14 (d, J = 10.9 Hz,  
1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.6  
Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 2.83 (t, J = 10.9 Hz,  
1H).

Диастереомер 1.6.1: LC MS m/z 580 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 6.9  
Hz, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.2 Hz,  
1H), 5.83 (s, 1H), 5.48 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H),  
4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.8 Hz,  
1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.25 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz,  
1H).

Пример 10. 7-Гидрокси-(12aR)-12-17,8-дифтор-4,9-дигидроотиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро -1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]триазин -6,8-дионы 1.4.2 и его диастереомеры 1.5.2 и 1.6.2.

К раствору 0.144 ммоль 7-бензилокси производного (1.4.2), 1.5.22 или 1.6.22 в 5 мл диметилацетамида прибавляли 99 мг (0.70 ммоль) LiCl, реакцию нагревали до 80°C и перемешивали в течение 133 часов. Реакционную массу упаривали на зроторном испарителе до суха, остаток очистили на HPLC. Получали соответствующий продукт (1.4.2), 1.5.22 и 1.6.22.

7-Гидрокси-((12a?)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-1][1,2,4]триазин-6,8-дионы (1.4.2): LC MS, m/z 454 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 7.44 (dd, J = 18.2, 8.4 Hz, 0.5H), 7.38-7.31 (m, 0.5H), 7.27-7.13 (m, 1.5H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 6.92-6.85 (m, 0.5H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.87 (s, 0.5H), 5.80 (s, 0.5H), 5.69 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.56 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 5.48 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 5.33 (d, J = 14.4 Hz, 0.5H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 0.5H), 3.90-3.81 (m, 0.5H), 3.69 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 0.5H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H).

Диастереомер 1.5.2: LC MS, m/z 454 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.80 (br.s, 1H), 7.43 (dd, J = 18.2, 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.55-4.33 (m, 2H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H).

Диастереомер 1.6.2: LC MS, m/z 454 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.9, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 11.2 Hz, 1H).

Пример 11. ((12a?)-12-(4S)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-1][1,2,4]триазин-7-ил) метил карбонаты 11.5.4 и ((12a?)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-1][1,2,4]триазин-7-ил) метил карбонат 11.6.4.

Получали 1 в условиях, описанных в примере 6, исходя из соответствующих диастереомеров 1.5.2 и 1.6.2. Пролечарство 1.5.4: LC/MS, m/z: 578 (M+1). Пролечарство 1.6.4: LC/MS, m/z: 578 (M+1).

Пример 12. (12a/?)-7-(бензилокси)-12-((3,4-дифторфенил)(фенил)метил)-3,4,12,12 а-тетрагидро-1Я-Г1.41оксазиноГ 3,4-с1пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин -6,8-диона (1.7.1) и его диастереомеры (1.8.1, 1.9.1).

К смеси (900 мг (2.7 ммоль)) (12a/?)-7-(бензилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-f][1,2,4] триазин -6,8-диона (2) и 605 мг (2.7 ммоль) (3,4-дифторфенил)(фенил)метанола (5) в 17.5 г (27.0 ммоль) 50% ТЭР в этилацетате прибавили 528 мг (5.4 ммоль) метансульфокислоты и перемешивали при 70°С 16 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, добавили 50 мл этилацетата и промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный продукт чистили колоночной хроматографией на силикагеле чистым этилацетатом. После упаривания соответствующих фракций получили 240 мг продукта (1.7.1): LC/MS (20min): Rt=15.53 (220 нм), m/z 530 (M+1), состоящий из (12a/?)-7-(бензилокси)-12-((R)-13,4-дифторфенил)(фенил)метил)-3,4,12,12 а-тетрагидро-1Я-Г1.41оксазиноГ 3,4-с1пиридоГ 2,1-f[1,2,4]триазин -6,8-диона (1.8.1) и (12a/?)-7-(бензилокси)-12-((S)-3,4-дифторфенил)(фенил)метил)-3,4,12,12 а-тетрагидро-1Я-Г1.41оксазиноГ 3,4-с1пиридоГ 2,1-f[1,2,4]триазин -6,8-диона (1.9.1), которые разделяли на препаративной хиральной колонке Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, AXIA F, 250x30.00 mm. Скорость потока: 25 мл/мин. Детектор: УФ, 254 нм. Подвижная фаза постоянного состава ацетонитрил = изопропанол = 80:20.

Диастереомер 1.8.1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40 = 7.33 (m, 4H), 7.25 = 7.17 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.65 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.58 = 4.50 (m, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.37 = 3.22 (m, 2H), 2.96 (t, J = 10.9 Hz, 1H).

Диастереомер 1.9.1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.50 = 7.32 (m, 8H), 7.06 = 6.95 (m, 1H), 6.91 = 6.76 (m, 2H), 6.61 = 6.46 (m, 1H), 5.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.64

(d,  $J=10.7$  Hz, 1H), 5.477 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 5.365 (s, 1H), 4.60 (t,  $J=12.8$  Hz, 2H), 3.955 (d,  $J=10.7$  Hz, 1H), 3.711 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.39 (-3.20) (m, 2H), 2.99 (-2.83) (m, 1H).

После кристаллизации смеси дихлорметан-гексан диастереомера 1.9.11 полученные кристаллы проанализировали методом PCA. Полученные данные (Фиг. 3, Табл. 5) подтвердили его стереохимическое строение.

Таблица 5. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения диастереомера 1.9.11.

Брутто формула	$C_{30}H_{25}F_2N_3O_4$
Молекулярная масса	529.53
T, K	120
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P1
Z	1
a, Å	7.2293(7)
b, Å	9.5120(9)
c, Å	10.0046(9)
$\alpha$ , °	70.501(2)
$\beta$ , °	85.503(2)
$\gamma$ , °	87.171(2)
V, Å <sup>3</sup>	646.32(11)
$d_{\text{выч}}$ , г×см <sup>-3</sup>	1.360
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	1.01
F(000)	276



Продолжение таблицы 5	
$2\varphi_{\max}, ^\circ$	56
Число измеренных отражений	7474
Число независимых отражений	6090
Число отражений с $I > 2s(I)$	5042
Количество уточняемых параметров	352
R1	0.0459
wR2	0.0938
GOF	1.0188
Остаточная электронная плотность, $e \times \text{Å}^{-3} (d_{\max}/d_{\min})$	0.259-0.228

Пример 13. (12aR)-7-Гидрокси -12-[[3,4-дифторфенил](фени)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.2) и его диастериомеры 1.8.2 и 1.9.2.

К раствору 64 мг (0.12 ммоль) (12a<sup>7</sup>)-7-(бензилокси) производного 1.7.1, 1.8.1 или 1.9.1 в 3 мл диметилацетамида прибавили 40 мг (0.95 ммоль) LiCl, реакционную массу нагрели до 80°C и перемешивали в течении 3 часов. Реакционную массу упарили на ротормном испарителе досуха, остаток чистили на HPLC. Получили соответственно (12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[[3,4-дифторфенил](фени)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.2): LC MS (20 min) m/z 440 (M+1), по данным <sup>1</sup>H NMR смесь диастериоизомеров 1.8.2 и 1.9.2 в соотношении 1.5 : 1; (12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси -12-[(10<sup>7</sup>)-(3,4-дифторфенил)(фени)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.8.2): LC MS (20 min), Rt=13.99 (220 нм), m/z 440 (M+1), <sup>1</sup>H NMR

(400) MHz, (DMSO))  $\delta$  7.89 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33 (m, 6H), 5.74 (s, 1H), 5.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.22 (m, 1H) и (12a)-7-гидрокси-12-[(105)-(3,4-дифторфенил)(фени)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.9.2): LC/MS (20 min), Rt=14.32 (220 nm), m/z 440 (M+),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 18.9, 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 10.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.03 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H).

Пример 14. (12a)-12-[(?)-(3,4-Дифторфенил)(фени)метил]-7-гидрокси-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил)метил)карбонат (1.8.4) и (12a)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фени)метил]-7-гидрокси-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил)метил)карбонат (1.9.4).

Получены по аналогии с соединениями 1.1.4, 1.2.4 и 1.3.4, синтез которых описан в примере 7.

Диастериоизомер 1.8.4: LC/MS (20 min), m/z 528 (M+),  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 80 °C)  $\delta$  7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 5.73 (m, 1H), 5.66 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 1H).

Диастериоизомер 1.9.4: LC/MS (20 min), m/z 528 (M+),  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 80 °C)  $\delta$  7.65 (m, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.21 (m, 2H), 5.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.70 (m, 3H), 4.51 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.95 (m, 1H).

Пример 15. (12a)-7-(Бензилокси)-12-[(3,4-дифторфенил)-2-(метилтио)Фенил(метил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.1) и его диастеромеры 1.11.1 и 1.12.1.

К смеси 400 мг ((1.222 ммоль, 1 экв.) 7-(бензилокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (2) и 358 мг (1.344 ммоль, 1.1 экв.)

(3,4-дифторфенил)[2-(метилтио)фенил]метанола (6) прибавили (1166.5 мг (1,833 ммоль, 1.5 экв.)) 50% T<sub>3</sub>P в этилацетате и 0.4 мл этилацетата. К суспензии прибавили (235 мг (2.444 ммоль, 2 экв.)) метансульфо кислоты и смесь грели в микроволновом реакторе (CEM) MW, 100°C, 5.5 часа. К реакционной смеси прибавили при охлаждении льдом (4 мл воды) и смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 часа. К реакционной смеси прибавили (30 мл воды) и органическую фазу экстрагировали этилацетатом (трижды по 30 мл). Объединенный органический слой промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе досуха. Продукт 1.10.1, состоящий из его диастертомеров 1.1.1.1 и 1.12.1, частично дебензилируется, поэтому смесь направлена на следующую стадию без очистки. LC MS (3 min): Rt=1.40 (220 нм), m/z: 576 (M+1).

**Пример 16.** (12aR)-7-Гидрокси-12-((3,4-дифторфенил)[2-(метилтио)фенил]метил)-3,4,12,12-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-е][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.2), состоящий из его диастертомеров 1.11.2 и 1.12.2.

Продукт, полученный в примере 15 растворяли в 10 мл диметилацетамида и к раствору прибавили 259 мг (6.11 ммоль, 5 экв.) LiCl. Смесь нагрели до 80°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную массу упарили на роторном испарителе досуха, к остатку прибавили 50 мл 0.5M HCl, перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и полученный осадок отфильтровали. Осадок промыли водой и сушили на воздухе. Продукт очищен методом HPLC. Продукт 1.10.2 (LC MS (20 min): Rt= 14.49 (220 нм), m/z486 (M+1)) по данным <sup>1</sup>H NMR анализа состоял из диастереомеров 1.11.2 и 1.12.2 в соотношении 60:40.

**Пример 17.** (12aR)-7-(Бензилокси)-12-12-дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-е][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.1).

К смеси 380 мг (1.2 ммоль) 7-(бензилокси)-3,4,12,12-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-е][1,2,4]триазин-6,8-диона (2) и 214 мг (1.2 ммоль) дифенилметанола (7) в 7.4 г (12.0 ммоль) 50% T<sub>3</sub>P в этилацетате прибавили 223 мг (2.4 ммоль) метансульфо кислоты и перемешивали при 50°C 16 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, добавили 50 мл этилацетата, промыли 50 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе досуха. Полученный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле этилацетатом. После упаривания

соответствующих фракций (получили 14077 мг (71%) продукта 1.13.1: LC MS (20 min),  $R_t=17.10$  (220 нм),  $m/z: 494 (M+1)$ ;  $^1H NMR$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.66 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.21 (d,  $J=12$  Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.57 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.40 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.23 (t,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.96 (t,  $J=10.9$  Hz, 1H).

**Пример 18.** (12a<sup>1</sup>)-7-Гидрокси-12-дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.2).

К раствору 360 мг (0.73 ммоль) (12a<sup>1</sup>)-7-(бензилокси)-12-дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-диона (1.13.1) в 5 мл диметилacetамидат прибавили 155 мг (3.65 ммоль) LiCl, реакционную массу нагрели до 80°C и перемешивали в течении 3 часов. Реакционную массу упарили на роторном испарителе досуха, к остатку прибавили 50 мл 0.5N HCl и продукт экстрагировали EОAc (трижды по 30 мл). Объединенный экстракт промыли рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub> и упарили на роторном испарителе досуха. Получили 62 мг продукта 1.13.2: LC MS (20 min),  $R_t=12.85$  (220 нм),  $m/z$  404 (M+1);  $^1H NMR$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.66 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.44 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 1H).

**Пример 19.** ((12a<sup>10</sup>)-12-Дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-7-ил)окси метил метил карбонат (1.13.4).

Пролекарство 1.13.4 получали в условиях описанных в примере 7 по аналогии с получением ((12a<sup>10</sup>)-12-[(10<sup>1</sup>)-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиопин-10-ил]-4,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-г][1,2,4]триазин-6-ил)окси метил метил карбоната (1.1.4).

Продраг 1.13.4: LC MS (20 min),  $R_t=12.85$  (220 нм),  $m/z$  492 (M+1);  $^1H NMR$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.67 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.67 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J=10.0$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J=10.8$  Hz,  $J=2.4$  Hz,

1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (dt,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.8$  Hz, 1H).

**Пример 20.** ((12aR)-7-(бензилокси)-12-гбис(4-фторофенил)-метил-1-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-1,4-оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.14.1).

К смеси 0.67 г (3.1 ммоль) 7-(бензилокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-1,4-оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (2) и 1.0 г (3.1 ммоль) бис(4-фторофенил)метанола (8) в 19.4 г (31.0 ммоль) 50% ТЭР в этилацетате прибавили 0.59 г (6.2 ммоль) метансульфокислоты и перемешивали при 80°C 16 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, добавили 150 мл этилацетата и промыли 200 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на ротационном испарителе досуха. Полученный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле этил ацетатом. После упаривания соответствующих фракций получили продукт 1.14.1: LC MS (20 min), Rt=15.66 (220 нм), m/z 530 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 8H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.42 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.23 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.01 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H).

**Пример 21.** ((12aR)-7-бис(4-фторофенил)-метил-1-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-1,4-оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.14.2).

Продукт 1.14.2: LC MS (20 min), Rt=12.72 (220 нм), m/z 440; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.61 (br.s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 7.03 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.77 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 4.37 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.39 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.11 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H); получали в условиях описанных в примере 17 для соединения 1.13.2.

**Пример 22.** ((12aR)-7-бис(4-фторофенил)-метил-1-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-1,4-оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-оксиметил метил карбонат (1.14.4).

Про драг 1.14.4 получали в условиях описанных в примере 7 по аналогии с получением ((12aR)-7-бис(4-фторофенил)-метил-1-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-1,4-оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-оксиметил метил карбонат (1.14.4).

гексагидро-2-Н-[1,4]оксазино-[3,4-]пиридо [2,1-]/[1,2,4] триазин-6-ил)окси) метилл метилл карбоната (1.1.4).

Продраг 1.14.4: LC-MS (20 min), Rt=12.855 (220 nm), m/z 5283 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.733 (m, 2H), 7.392 (d,  $J$  = 7.65 Hz, 1H), 7.27-7.322 (m, 4H), 7.022 (m, 2H), 5.783 (s, 1H), 5.711 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.683 (d,  $J$  = 6.83 Hz, 1H), 5.611 (d,  $J$  = 6.83 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J_1$  = 10.0 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H), 4.333 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.955 (dd,  $J_1$  = 10.83 Hz,  $J_2$  = 2.83 Hz, 1H), 3.722 (s, 3H), 3.683 (dd,  $J_1$  = 11.2 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H), 3.465 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.265 (dt,  $J_1$  = 11.65 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H), 3.055 (dt,  $J_1$  = 12.4 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H).

Пример 23. In vitro активность новых ингибиторов в отношении изолятов вируса гриппа в культуре клеток MDCK методом иммуноферментного анализа (ИФА).

ПРОТОКОЛ 1. Компаний ImQuest BioSciences (Frederick, Maryland, USA) использовался для определения активности соединений изолятов гриппа A/California/2009 (H1N1).

Подготовка клеток. Клетки MDCK (клетки почек собак, CCL-34) получали из ATCC и пассировали в DMEM с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия, и 0,1 mM NEAA, колбы T-75 перед использованием в противовирусном анализе. В день, предшествующий анализу, клетки разделяли 1:2, чтобы гарантировать, что они находились в экспоненциальной фазе роста во время инфекции. Определение количества клеток и жизнеспособности проводили с использованием гемоцитометра и исключения красителя трипановым синим.

Жизнеспособность клеток была более 95% для клеток, которые будут использоваться в анализе. Клетки ресуспендировали при  $1 \times 10^4$  клеток на лунку в среде для тканевых культур и добавляли в планшеты для микротитрования с плоским дном в объеме 100 мкл. Планшеты инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  / 5%  $\text{CO}_2$  в течение ночи, чтобы обеспечить адгезию клеток.

Приготовление вируса. Вирус гриппа A/CA/04/09 (NR-13685) был получен из BEI Resources (Manassas, VA) и выращен в клетках MDCK для производства пулов исходных вирусов. Предварительно титрованную эликвоту вируса удаляли из морозильника ( $-80^\circ\text{C}$ ) и позволяли медленно оттаивать до комнатной температуры в шкафу биологической безопасности. Вирус ресуспендировали и разбавляли в среде для анализа (DMEM с добавлением 2 mM L-глутамин, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 1 mM пирувата натрия, 0,1 mM NEAA и 1 мкг/мл ТПКК-содержащего трипсина) таким образом,

чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку (в объеме 100 мкл), было определено, для того, чтобы убить от 85 до 95% клеток (через 4 дня после заражения) (МОИ 0,01).

Формат планшета. Каждый планшет содержал лунки для контроля клеток (только клетки), лунки для контроля вирусов (клетки плюс вирус), лунки для колориметрического контроля лекарств (только лекарство), а также экспериментальные лунки (лекарство, плюс клетки плюс вирус). Образцы тестировали трижды на эффективность, с пятью половинными разведениями на соединение.

Эффективность и токсичность ХТТ. После инкубации при 37 °C в 5% CO<sub>2</sub>-инкубаторе, тестовые планшеты окрашивали тетразолиевым красителем ХТТ (2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-5-[(фениламино)карбонил]-2Н-тетразолий гидроксид, Sigma-Aldrich). ХТТ-тетразолий метаболизируется митохондриальными ферментами метаболически активных клеток до растворимого продукта формазана, что позволяет проводить быстрый количественный анализ ингибирования вызванного вирусом уничтожения клеток антивирусными тестируемыми веществами. Раствор ХТТ готовили ежедневно в виде запаса 1 мг/мл в РРМ1640. Раствор метазульфата феназина (PMS, Sigma-Aldrich) готовили в концентрации 0,15 мг/мл в PBS и хранили в темноте при -20 °C. Исходный материал ХТТ/PMS готовили непосредственно перед использованием путем добавления 40 мкл PMS на мл раствора ХТТ. Пятьдесят микролитров ХТТ/PMS добавляли в каждую лунку планшета и планшет реинкубировали в течение 4 часов при 37 °C. Планшеты герметично закрывали клеевыми герметизаторами пластин и осторожно встряхивали или переворачивали несколько раз, чтобы смешать растворимый продукт формазан, и планшет считывали спектрофотометрически при 450/650 нм с помощью устройства для считывания планшетов Molecular Devices Vmax.

Анализ данных. Необработанные данные были собраны из Softmax Pro и импортированы в электронную таблицу Microsoft Excel XLfit4 для анализа с использованием расчетов соответствия четырех параметров.

Протокол 2 научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова ((ФГБНУ ИИИВС им. И.И. Мечникова, Москва) использовался для определения активности соединений изолятов гриппа A/Aichi/2/69 (H3N2) и A/Perth/265/2009 (H1N1pdm09) (H275Y).

Для определения противогриппозной активности новых ингибиторов (J и прототипа) клетки MDCK рассаживали в 96-луночные планшеты фирмы "Costar" со средней плотностью 30000-35000 клеток на лунку и выращивали в минимальной среде Игла в присутствии 15% фетальной сыворотки теллят (10)мМ [глутамина до полного монослоя. Перед заражением вирусом клетки 2 раза промывали средой без сыворотки. Исследуемые соединения добавляли к клеткам в 2-х кратной концентрации в 100 мкл минимальной среды Игла. К вирусному контролю добавляли по 100 мкл этой же среды, а к клеточному контролю по 200 мкл. Поскольку использовались штаммы вируса гриппа человека, изучаемые образцы и разведения вируса готовились на среде с добавлением 2,5 мкг/мл трипсина ТРСК. После инкубации клеток с исследуемыми препаратами в течение 2 часов при 37°С в лунки, исключая клеточный контроль, добавляли по 100 мкл аллантаоинового вируса, разведенного на среде с добавлением 5 мкг/мл трипсина ТРСК (от 0,1 до 5 БОЕ на клетку). Далее планшеты инкубировали в течение 24 часов в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37°С. После инкубации среду удаляли и клетки фиксировали 80% ацетоном на фосфатно-солевом буфере в течение 20 минут, хорошо высушивали, а затем отмывали 3 раза фосфатно-солевым буфером с 0,05% Твин-20 (ИФА-раствор). Эти и все дальнейшие процедуры отмывки проводили указанным раствором. Далее к клеткам добавляли по 100 мкл раствора фосфатно-солевого буфера с 1% фетальной сывороткой и 0,05% Твин-20 и инкубировали при 37°С в течение 30 минут. После удаления раствора к клеткам добавляли по 100 мкл моноклональных антител (МКА) к внутренним белкам вируса гриппа А (NP+M1), разведенным 1:1000 на ИФА-растворе. После инкубации с антителами в течение 1 часа при 37°С и последующей 3-х-кратной промывки в лунки вносили по 100 мкл IgG кролика против IgG мыши, меченных пероксидазой хрена в разведении 1:5000 и инкубировали еще 1 час при 37°С. После 4-кратной промывки связанную пероксидазу выявляли добавлением в лунки 100 мкл 0,05% раствора ортофенилендиамина в 0,003% цитратном буфере pH 5,0, содержащем 0,003% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Планшеты выдерживали 15-30 минут в темноте до появления окраски, реакцию восстанавливали добавлением 50 мкл 4N HCl, далее оптическую плотность (ОП) измеряли на автоматическом спектрофотометре при длине волны 450 нм. В качестве клеточного контроля использовали лунки, не зараженные вирусом. Процент ингибирования вирусной репродукции изучаемым соединением определяли по формуле: процент ингибирования



соединения — ОПГ клеточного контроля // ОПГ вирусного контроля в отсутствии соединения — ОПГ клеточного контроля). Для одной точки опыта использовали четыре лунки планшета, а каждое значение представляет среднее арифметическое, вычисленное из этого опыта. Концентрация препарата, уменьшающая значение величины ОПГ на 50%, принималась за ингибирующую концентрацию 50 (IC50). Противовирусная активности новых ингибиторов и Балоксавира в изолятов вирусов гриппа А в культуре клеток MDCK представлены в таблице 3.

Пример 24. Фармацевтическая композиции в виде таблетки.

Крахмал (1700 мг), молотую лактозу (1700 мг), тальк (400 мг) и 1200 мг пролекарства 1.1.4 или 1.1.1.4 или 1.14.4 смешивали и прессовали в бар. Полученный брусок измельчали в гранулы и просеивали через сито, чтобы собрать гранулы размером 14-16 меш. Полученные таким образом гранулы были сформированы в таблетки подходящей формы весом 80 или 160 мг каждая.

Пример 25. Фармацевтическая композиция в виде капсул.

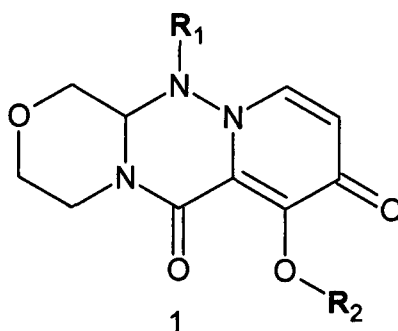
Пролекарство формулы 1.1.4 или 1.1.1.4 или 1.14.4 тщательно смешивали с порошком лактозы в соотношении 2:1. Полученную порошкообразную смесь упаковывали в желатиновые капсулы подходящего размера по 36 или 72 мг в каждой капсуле.

Промышленная применимость

Изобретение может быть использовано в медицине и ветеринарии.

## Формула изобретения I

1. Замещенный 3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы I, его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма:

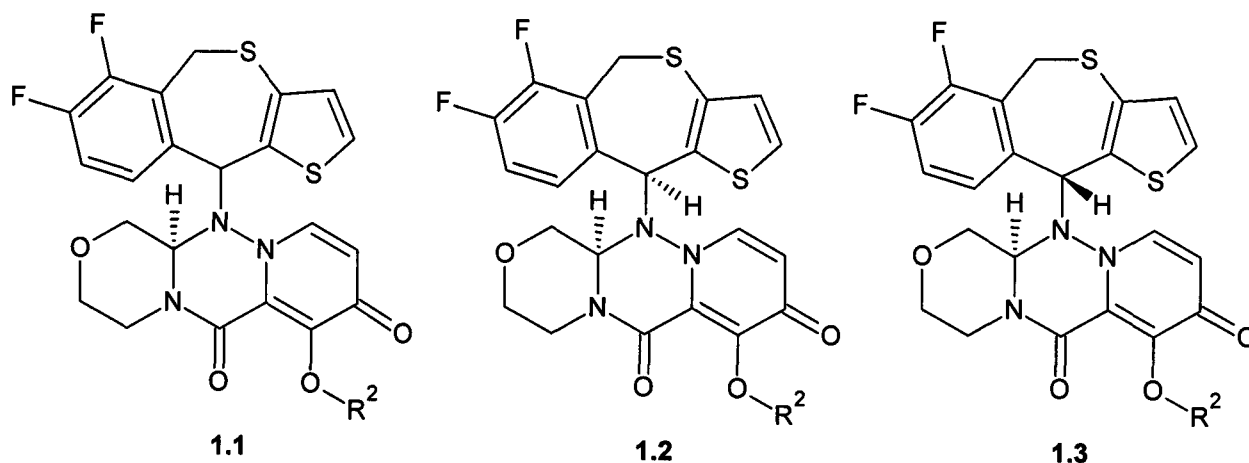


где:

$R^1$  = 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено-[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил, 7,8-дифтор-4,9-дигидротиено-[2,23-с][2]бензотиепин-4-ил, (3,4-дифторфенил)(фенил)метил, (3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил, дифенилметил, бис(4-фторфенил)метил;  $R^2$  = водород или защитная группа, выбранная из ряда, включающего бензил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)оксикарбонил, {(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)оксикарбонил}-окси)метокси, {[2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)оксиэтокси]карбонил}окси, ((1/?)-2-[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)окси]-1-метилэтокси)карбонил)окси, {[3(5)-тетрагидрофуран-3-илокси]карбонил}окси, [(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)карбонил]окси, [(1-ацетил азетидин)-3-илокси]карбонил)окси, {[C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)оксикарбонил}окси)метокси, (([2-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)оксиэтокси]карбонил)окси)метокси...

2. Соединение по п. 1 представляющее собой: (12a/?)-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено-[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.1, (12a/?)-12-(105)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено-[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.2, (12a/?)-12-(10R)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено-[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-г][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.3,

его стереоизомер), их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма;



где  $R^2$  – имеет вышеуказанное значение.

3. Соединение по п.п. 1 и 2, представляющее собой: (12aR)-7-бензилокси-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.1.1),  
 (12aR)-7-бензилокси-12-[(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.2.1),  
 (12aR)-7-бензилокси-12-[(10R)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.3.1),  
 (12aR)-7-гидрокси-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.1.2),  
 (12aR)-7-гидрокси-12-[(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.2.2),  
 (12aR)-7-гидрокси-12-[(10R)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.3.2),  
 (12aR)-12-(6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил)-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.1.3),  
 (12aR)-12-[(10S)-6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.2.3),

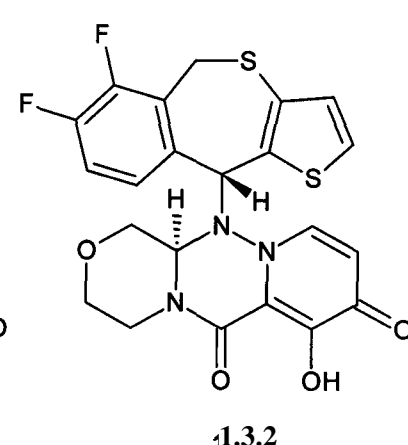
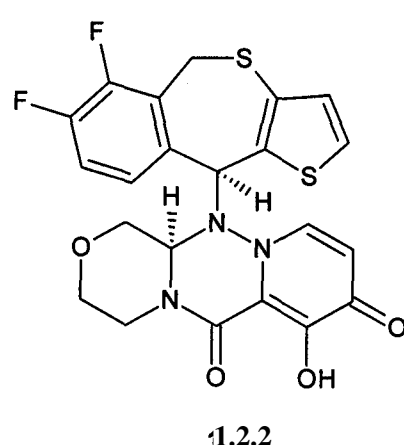
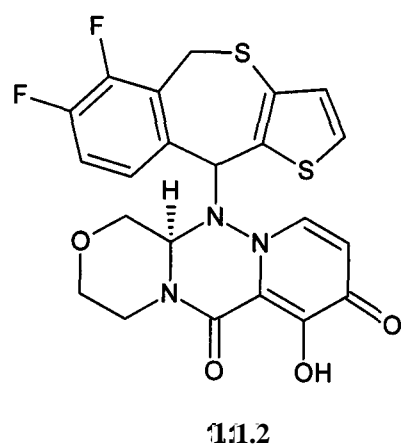
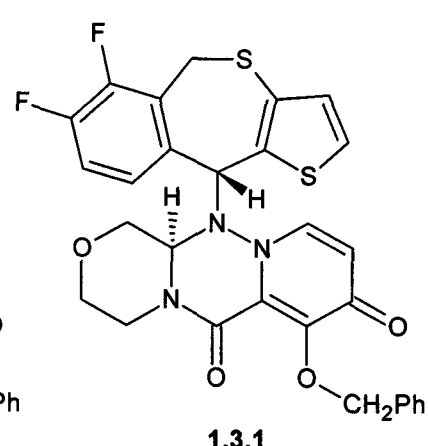
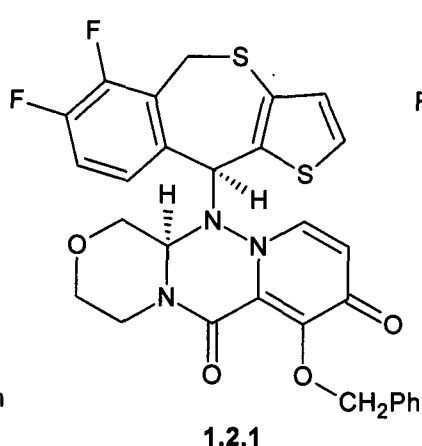
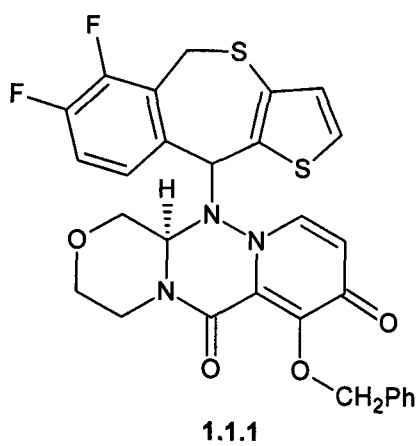
(1.2a/?) - 12-[(10/?)]-6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин [10-ил]-6,8-диоксо -  
3,4,12,12а-тетрагидро -1#-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]триазин -7-ил] метил  
карбонат (1.3.3),

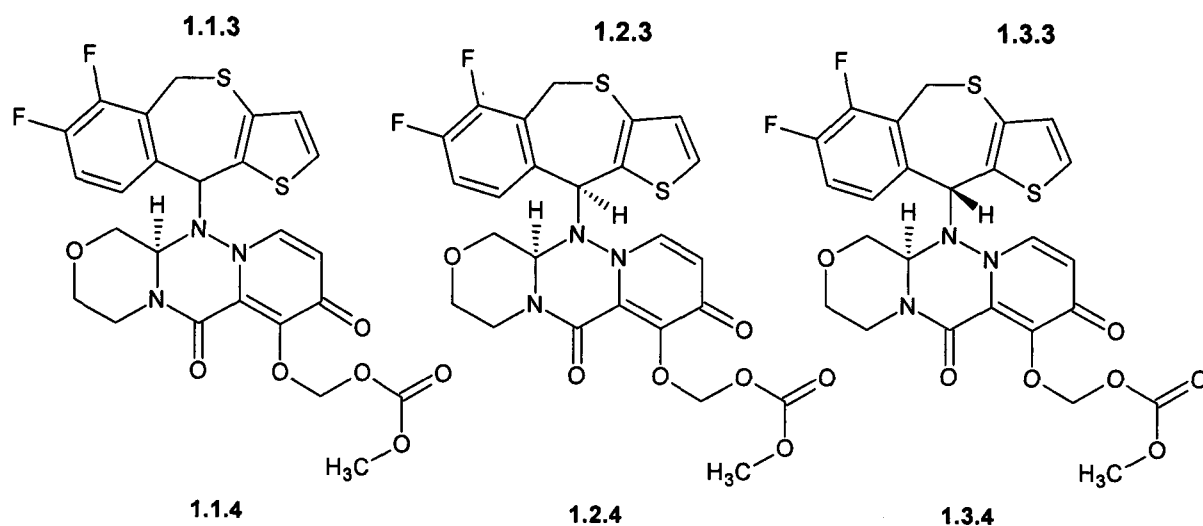
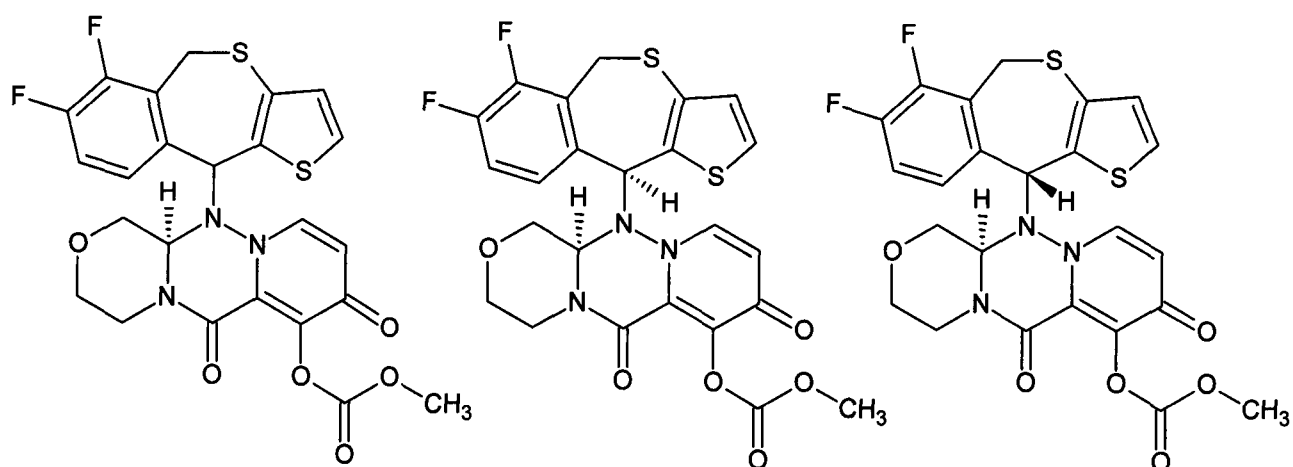
{[(1.2a/?)]-12-(6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин [10-ил]-6,8-диоксо -  
3,4,12,12а-тетрагидро -1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]триазин -7-ил]окси )метил  
метил карбонат (1.1.4),

{[(1.2a/?)]-12-[(105)-6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин [10-ил]-6,8-диоксо -  
3,4,12,12а-тетрагидро -1Я-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-/[1,2,4]триазин -7-ил]окси )метил  
метил карбонат (1.2.4),

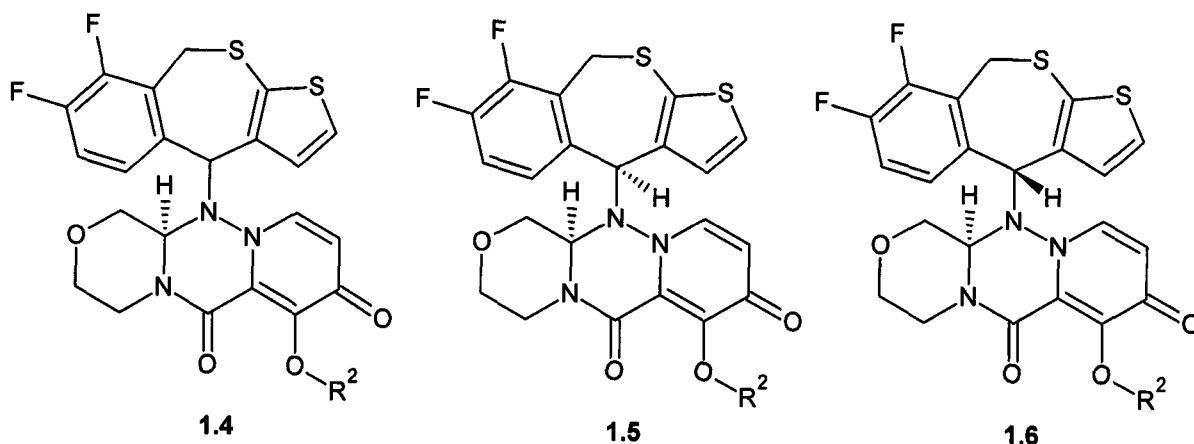
{[(1.2a/?)]-12-[(10/?)]-6,7-дифтор -5,10-дигидротиено [3,2-с][2]бензотиепин [10-ил]-6,8-диоксо -  
3,4,12,12а-тетрагидро -1Н-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1j][1,2,4]триазин -7-ил]окси )метил  
метил карбонат (1.3.4),

Их стереоизомер, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма.





4. Соединение по п. 1 представляющее собой ((12a<sup>1</sup>)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидро-1H-[[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.4, ((12a<sup>R</sup>)-12-(10<sup>5</sup>)-7,8-дифтор-4,9-дигидро-1H-[[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.5, ((12a<sup>S</sup>)-12-(10<sup>7</sup>)-7,8-дифтор-4,9-дигидро-1H-[[2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.6, его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



где  $R^2$  — имеет вышеуказанное значение.

5. Соединение по п.п. 1 и 4, представляющее собой: (12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион 1.4.1,  
 (12a<sup>R</sup>)-7-бензилокси-12-[(10S)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-6,8-дион 1.5.1,  
 (12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-[(10R)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-6,8-дион 1.6.1,  
 (12a<sup>7</sup>)-7-гидроксид-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-6,8-дион 1.4.2,  
 (12a<sup>R</sup>)-7-гидроксид-12-[(10S)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-6,8-дион 1.5.2,  
 (12a<sup>7</sup>)-7-гидроксид-12-[(10R)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-6,8-дион 1.6.2,  
 (12a<sup>R</sup>)-12-(7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил)-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-7-илметил карбонат 1.4.3,  
 (12a<sup>R</sup>)-12-[(10S)-7,8-дифтор-4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин-4-ил]-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил метил карбонат 1.5.3,

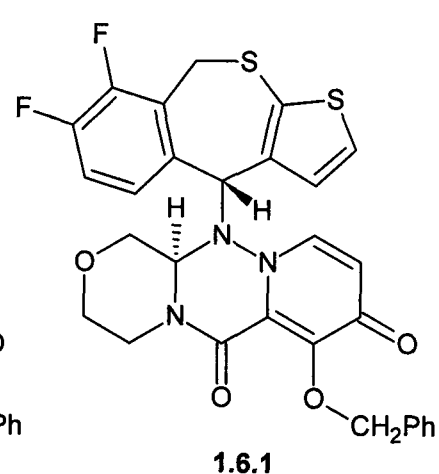
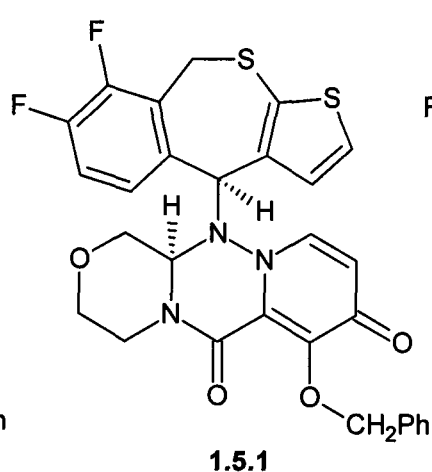
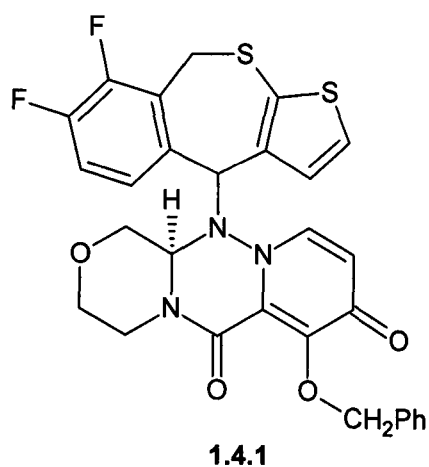
(12a<sup>7</sup>)-12-[(107<sup>7</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12а-тетрагидро 1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин -7-ил метил карбонат 1.6.3,

{[(12a<sup>R</sup>)-12-(7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил)-6,8-диоксо -3,4,12,12а-тетрагидро 1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин -7-ил]окси}метил метил карбонат 1.4.4,

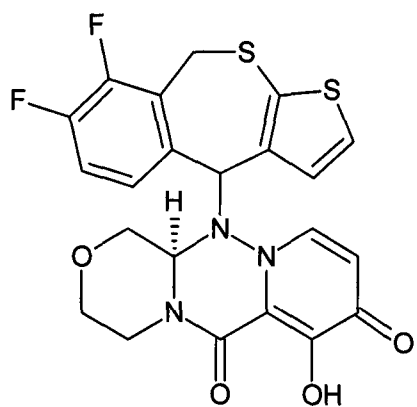
{[(12a<sup>7</sup>)-12-[(10<sup>S</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12а-тетрагидро 1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин -7-ил]окси}метил метил карбонат 1.5.4,

{[(12ai<sup>7</sup>)-12-[(107<sup>7</sup>)-7,8-дифтор -4,9-дигидротиено [2,3-с][2]бензотиепин -4-ил]-6,8-диоксо -3,4,12,12а-тетрагидро 1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин -7-ил]окси}метил метил карбонат 1.6.4,

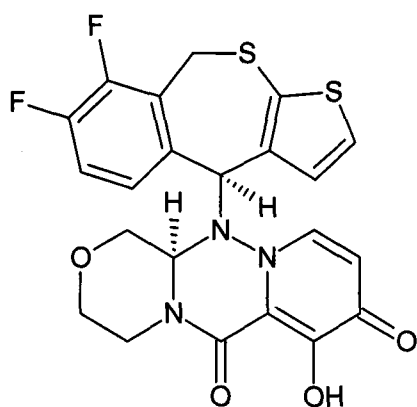
его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



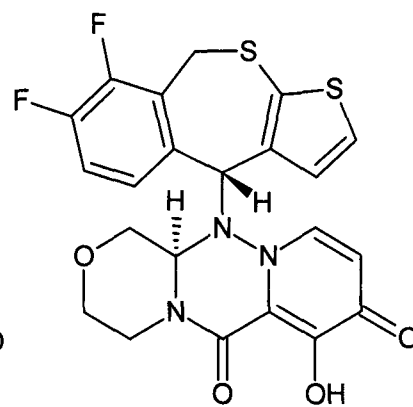
70



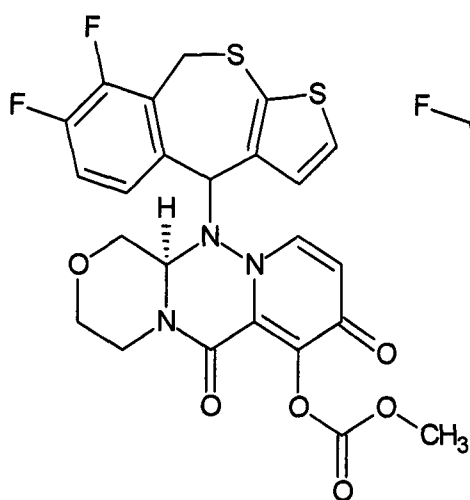
1.4.2



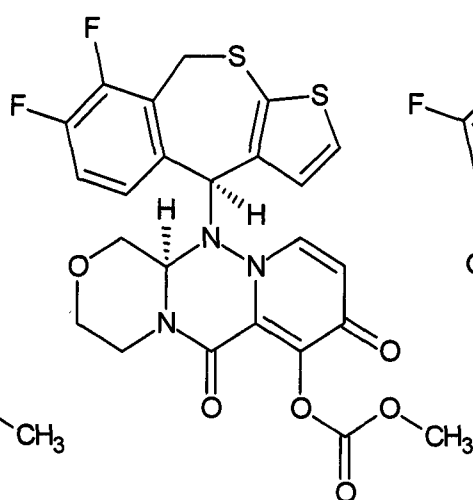
1.5.2



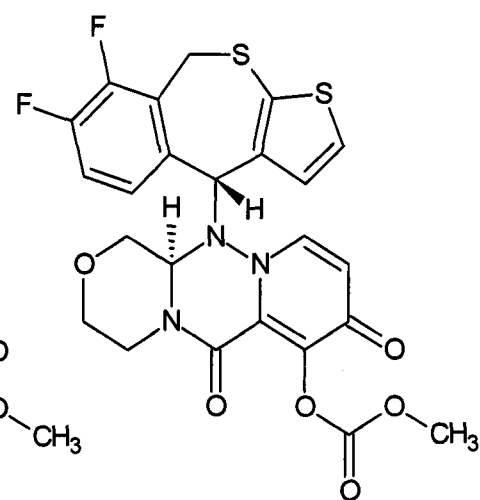
1.6.2



1.4.3



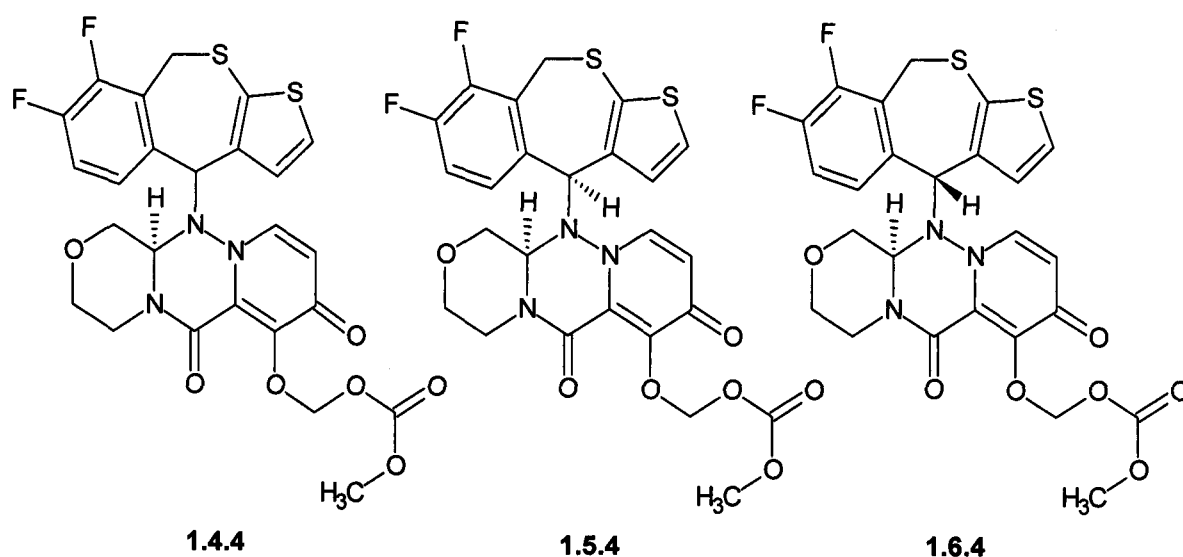
1.5.3



1.6.3



71

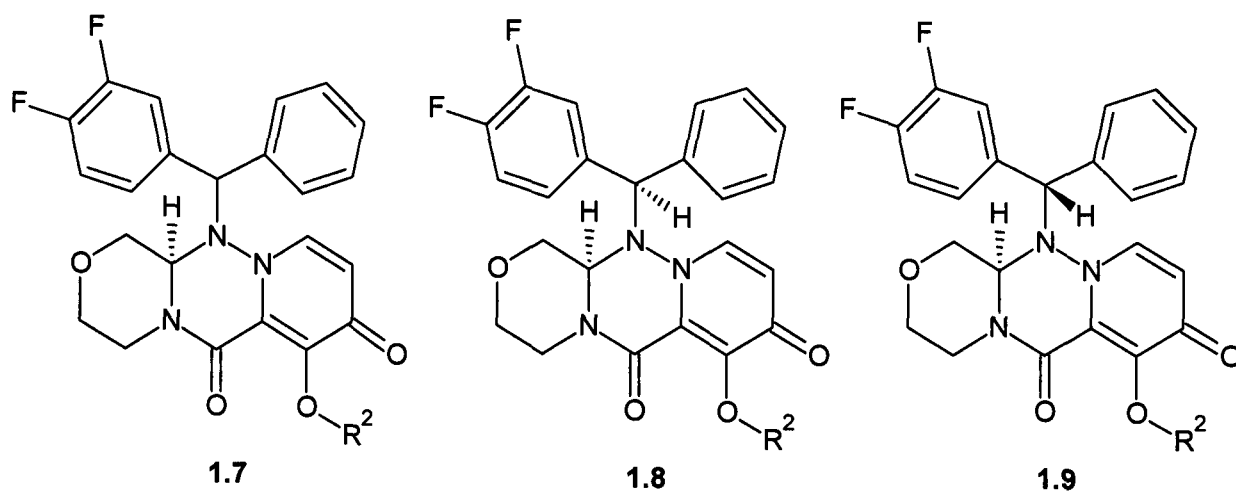


б. Соединение по п. 1, представляющее собой: (12aI)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо[2,1-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.7,

(12aK)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо[2,1-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.8,

(12aR)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо[2,1-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.9,

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



где R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение.

7. Соединение в п. 4, представляющее собой: (12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.1),

((12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.8.1),

((12a<sup>7</sup>)-7-бензилокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.9.1),

((12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.7.2),

((12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.8.2),

((12a<sup>7</sup>)-7-гидрокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.9.2),

((12a<sup>R</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.7.3),

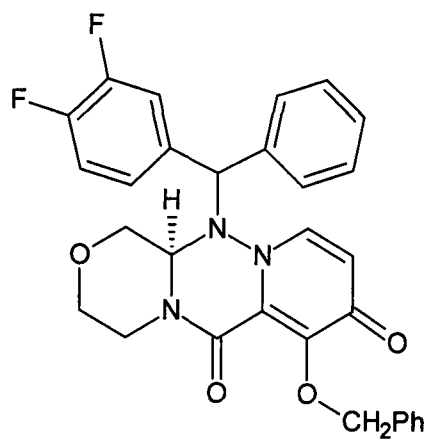
((12a<sup>R</sup>)-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.8.3),

((12a<sup>7</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.9.3),

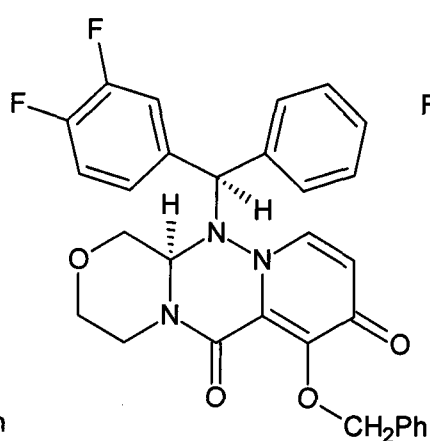
((12a<sup>7</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил оксиметил метил карбонат (1.7.4),

((12a<sup>7</sup>)-12-[(?)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил оксиметил метил карбонат (1.8.4),

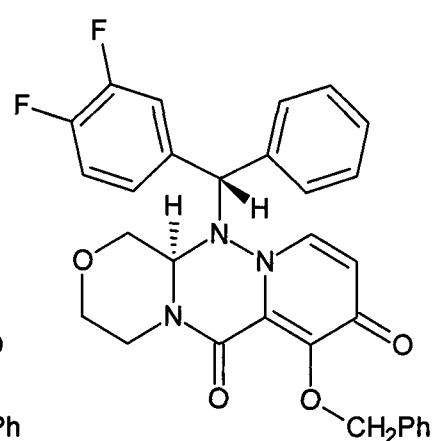
((12a<sup>7</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(фенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1,4-оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-л][1,2,4]триазин-7-ил оксиметил метил карбонат (1.9.4), его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



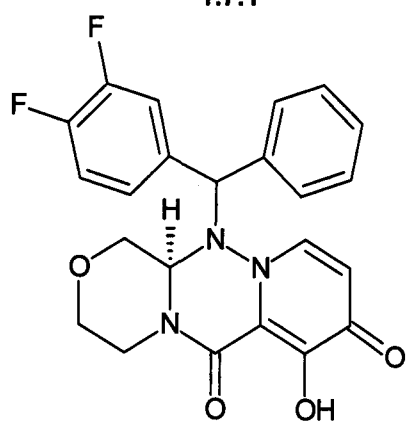
1.7.1



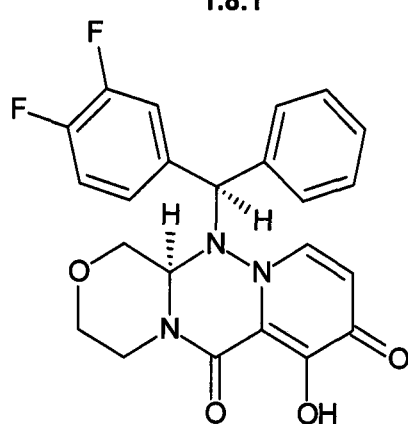
1.8.1



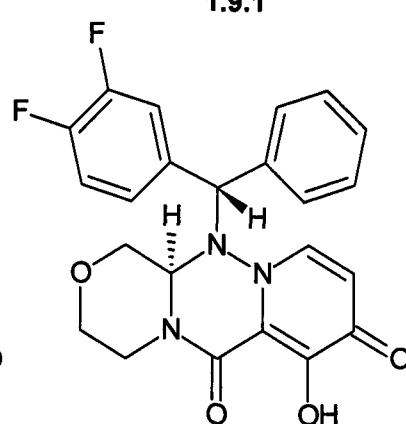
1.9.1



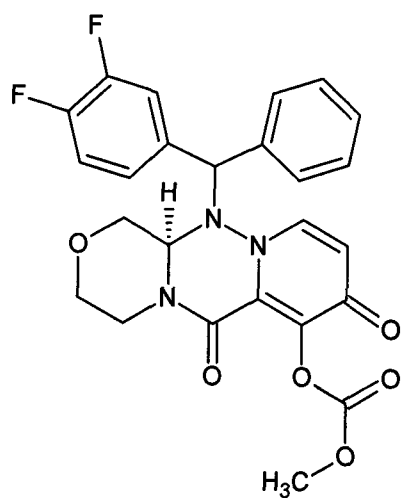
1.7.2



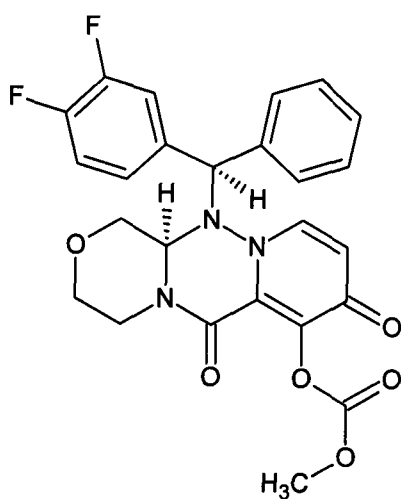
1.8.2



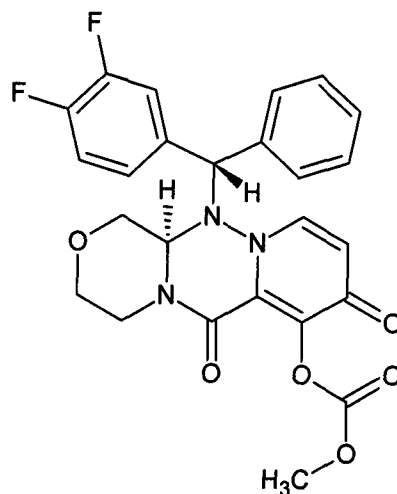
1.9.2



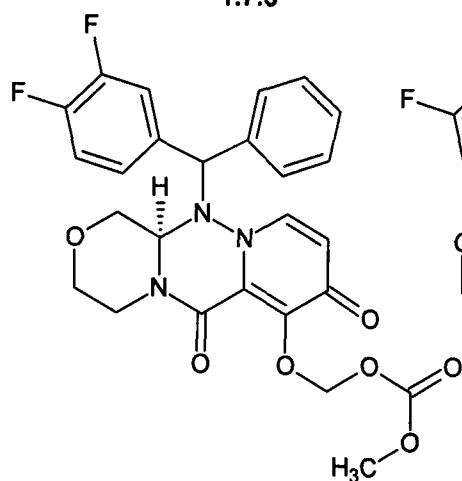
1.7.3



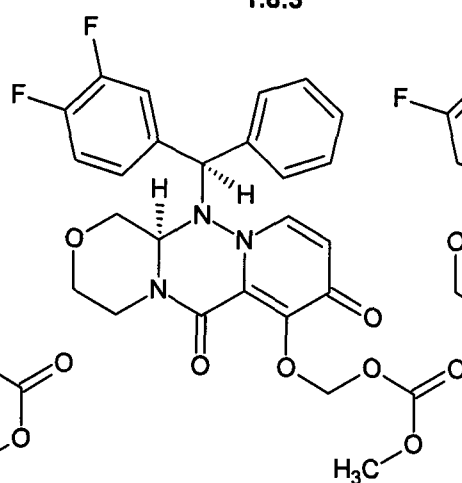
1.8.3



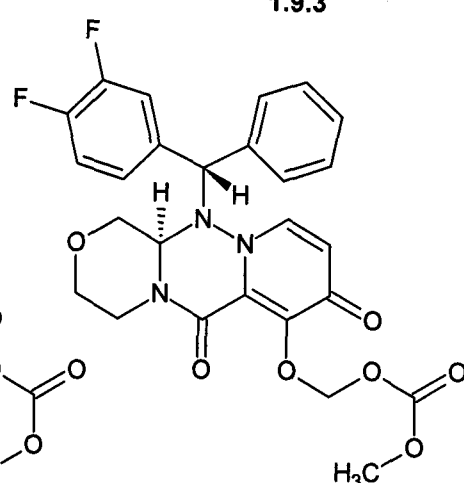
1.9.3



1.7.4



1.8.4



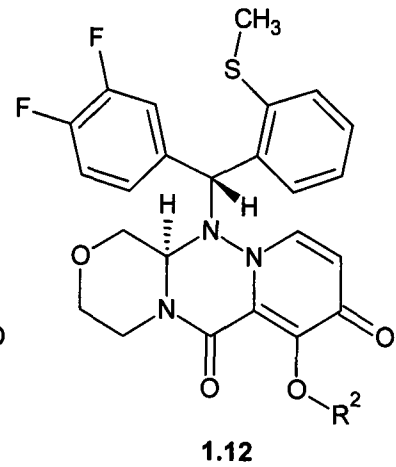
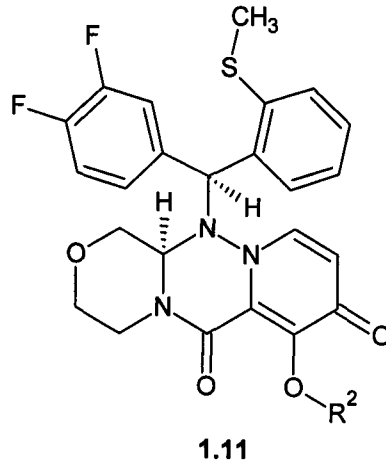
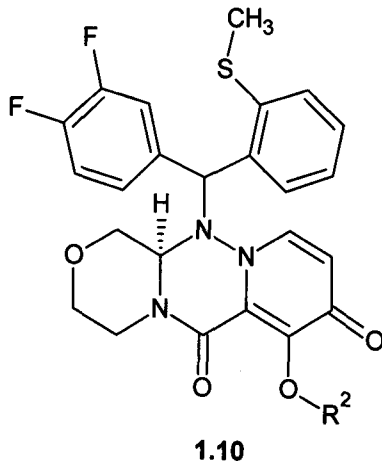
1.9.4

8. Соединение по п. 1, представляющее собой: ((12a/?)-12-[(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.10,

((12aR)-12-[(1?)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.11,

((12aR)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион общей формулы 1.12,

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



где R<sup>2</sup> — имеет вышеуказанное значение ;

9. Соединение по п.п. 1 и б, представляющее собой (12a<sup>1</sup>)-7-бензилокси-12-[(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.1),

(12a<sup>1</sup>)-7-бензилокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.11.1),

(12a<sup>2</sup>)-7-бензилокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.12.1),

(12a<sup>R</sup>)-7-гидрокси-12-[(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.10.2),

(12a<sup>S</sup>)-7-гидрокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.11.2),

(12a<sup>1</sup>)-7-гидрокси-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (1.12.2),

(12a<sup>1</sup>)-12-[(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.10.3),

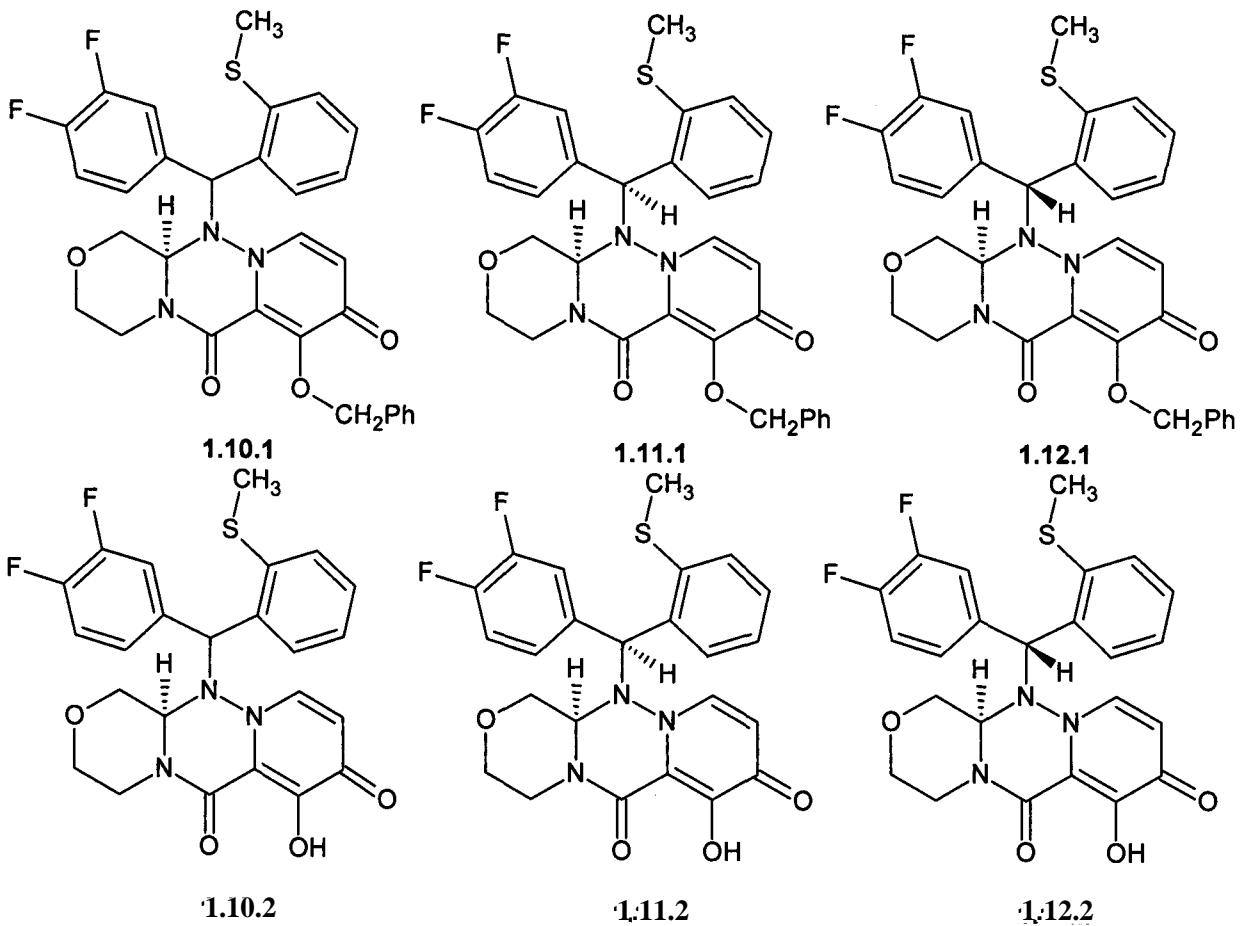
(12a<sup>2</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.11.3),

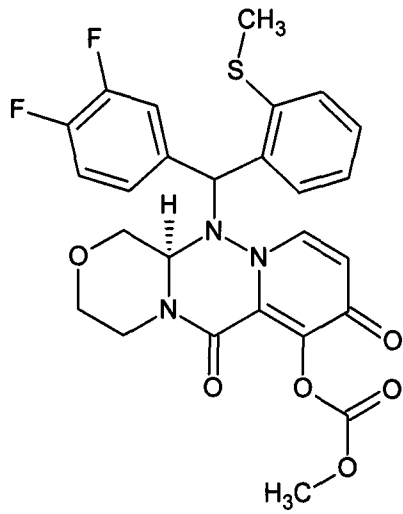
(12a<sup>R</sup>)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)-(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.12.3),

((12a#)-12-[(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбонат (1.10.4),

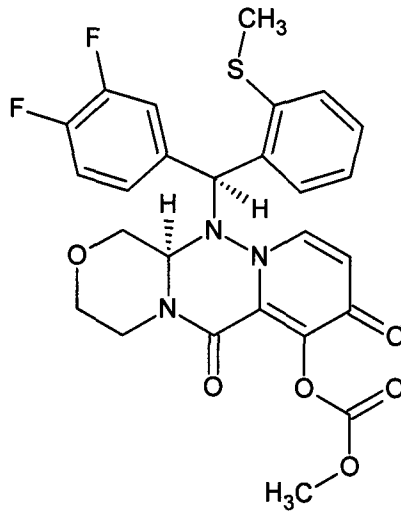
((12a#)-12-[(#)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил метил карбонат (1.1.1.4),

((12a#)-12-[(5)-(3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил метил карбонат (1.12.4),  
 их стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма.

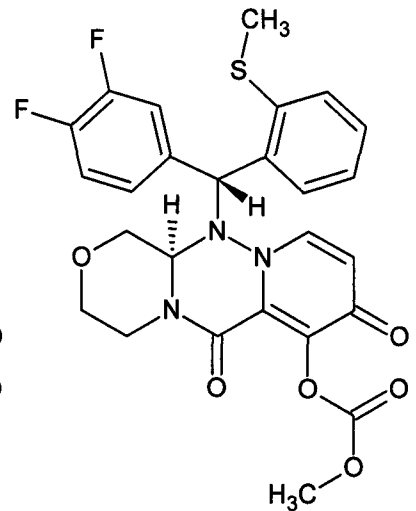




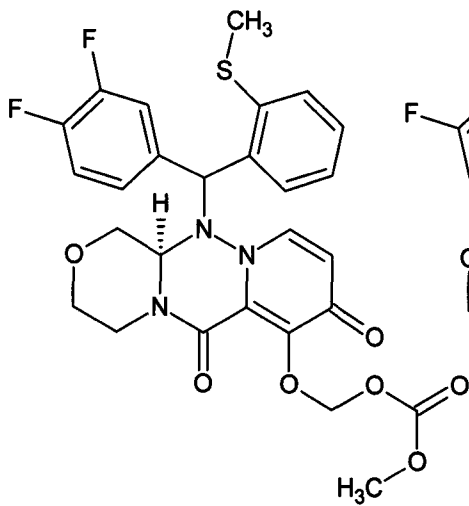
1.10.3



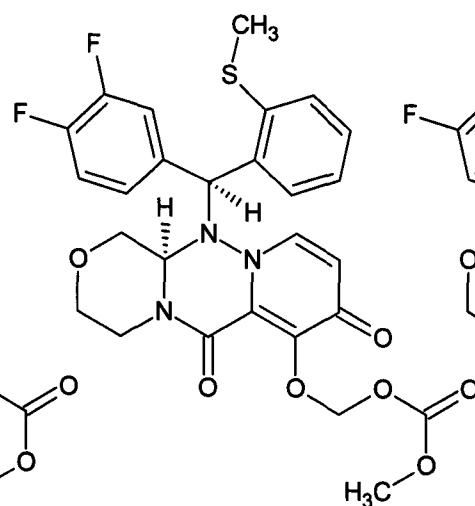
1.11.3



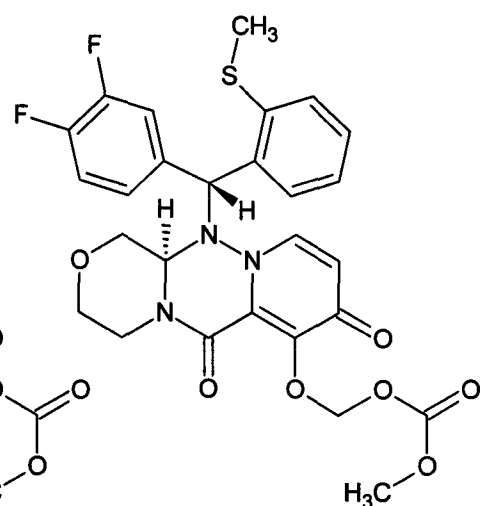
1.12.3



1.10.4



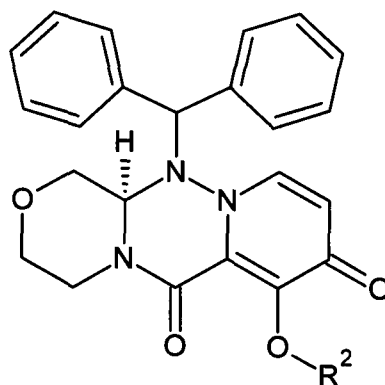
1.11.4



1.12.4

10. Соединение по п. 1, представляющее собой: (12a/?)-[12-дифенил метил-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино [3,4-с]пиридо [2,1-f][1,2,4]триазин -6,8-дион общей формулы 1.13, его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма

78



1.13

где  $R^2$  — имеет вышеуказанное значение.

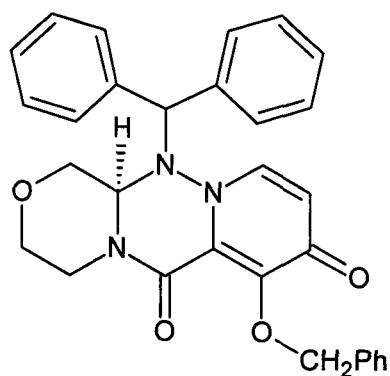
11. Соединение по п.п. 1 и 8, представляющее собой: (12a<sup>1</sup>)-7-бензилокси-12-дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-]/[1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.1),

(12a<sup>2</sup>)-7-гидроксидифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-]/[1,2,4]триазин-6,8-дион (1.13.2),

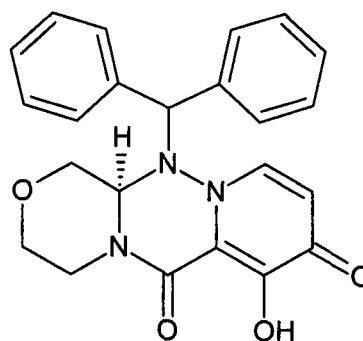
(12a<sup>3</sup>)-12-дифенилметил-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-]/[1,2,4]триазин-7-ил метил карбонат (1.13.3),

((12a<sup>4</sup>)-12-дифенилметил-3,4,12,12а-тетрагидро-1Я-[1,4]оксазино-[3,4-с]пиридо-[2,1-]/[1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил метил карбонат (1.13.4),

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма

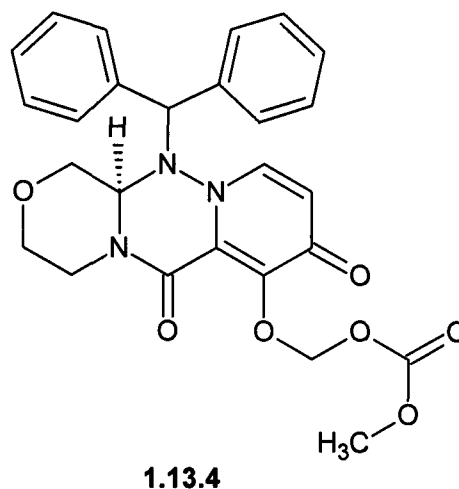
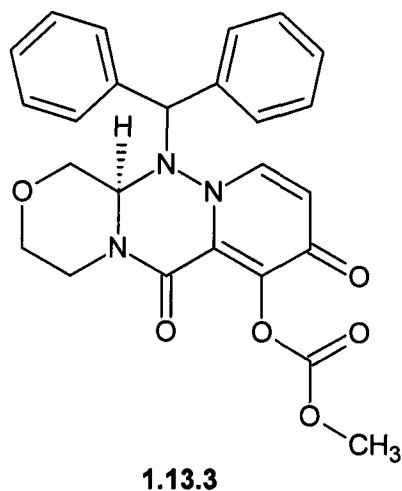


1.13.1



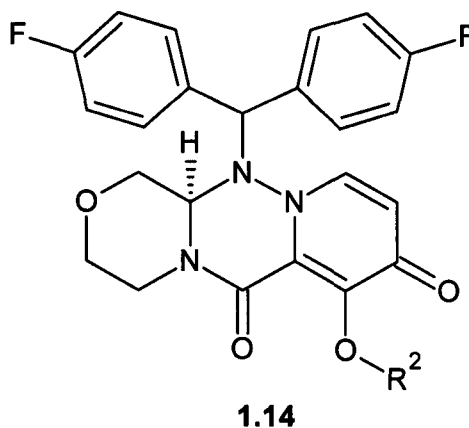
1.13.2





12. Соединение по п. 1, представляющее собой: (12a<sup>1</sup>)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[[3,4-с]пиридо[[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион] общей формулы 1.14,

его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма



где R<sup>2</sup> – имеет вышеуказанное значение.

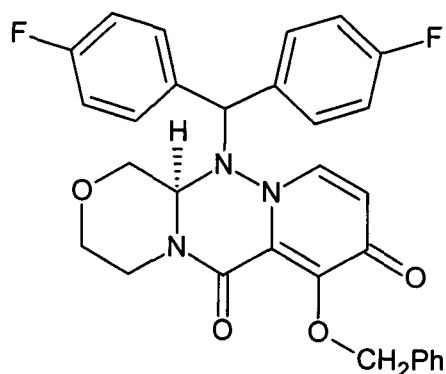
13. Соединение по п.п. 1 и 10, представляющее собой: (12a<sup>R</sup>)-7-бензилокси-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[[3,4-с]пиридо[[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион] (1.14.1),

(12a<sup>1</sup>)-7-гидрокси-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[[3,4-с]пиридо[[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион] (1.14.2),

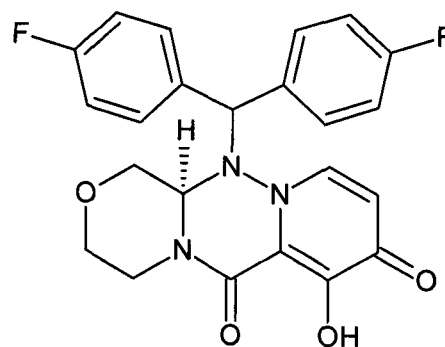
(12a)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-6,8-диоксо-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилкарбонат (1.14.3),,

(12a)-12-[бис(4-фторфенил)метил]-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-илметилметилкарбонат (1.14.4),,

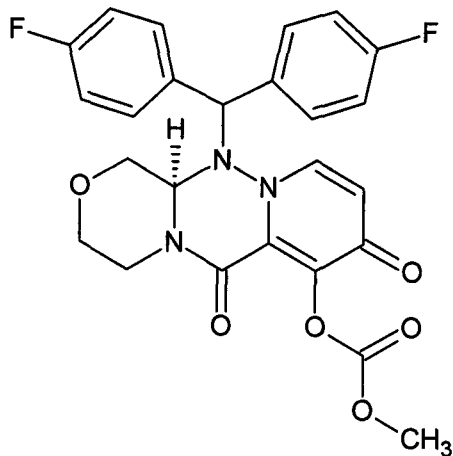
его стереоизомер, их пролекарство, фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма.



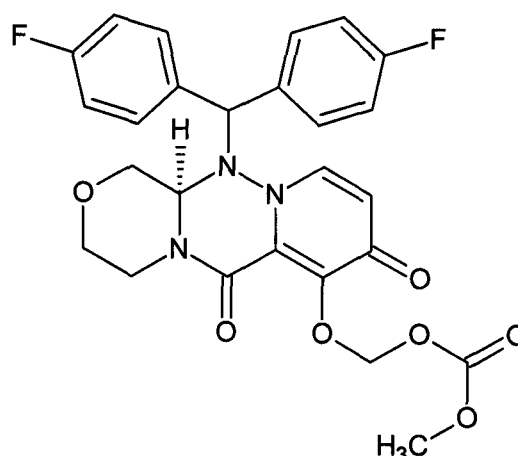
1.14.1



1.14.2



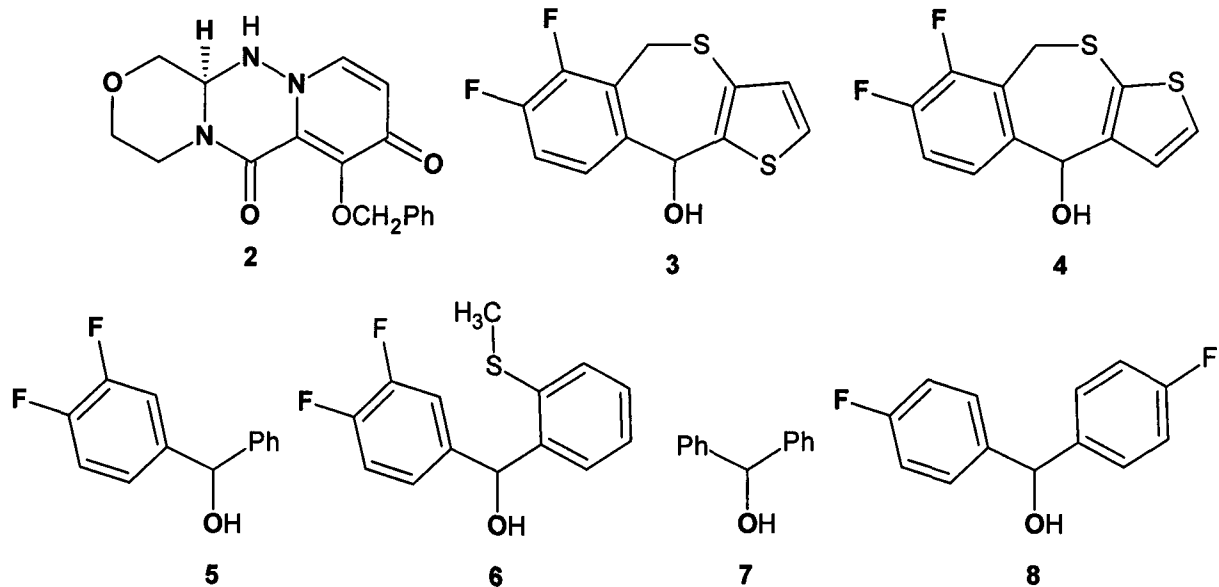
1.14.3



1.14.4

14. Способ получения соединений общей формулы I взаимодействием (12a)-7-(бензилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (2) с 6,7-дифтор-5,10-дигидротиено[3,2-с][2]бензотиепин-10-олом (3) или с 7,8-дифтор-7,8-дигидротиено[2,3-с][2]бензотиепин-4-олом (4), или с (3,4-дифторфенил)(фенил)метанолом (5), ((3,4-дифторфенил)(2-метилсульфанилфенил)метанолом (6),

дифенилметанолом (7) или (с:бис(4-фторфенил)метанолом (8)); получением (соответственно...) (1.1.1-1.14.1))



дальнейшее их дебензилирование в диметилсульфоксиде в присутствии хлористого лития с получением (1.1.2-1.14.2), с последующим ацилированием метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты с получением (1.1.3-1.14.3) или взаимодействием с хлорметилметилкарбонатом в диметилацетамиде в присутствии йодистого калия и карбоната калия с получением (1.1.4-1.14.4).

15. Противовирусная фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13 или 1.14, в котором R2 представляет собой водород, метилоксикарбонил или (метилоксикарбонил)оксиметил или их стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, или его кристаллическая или поликристаллическая форма, в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый наполнитель.

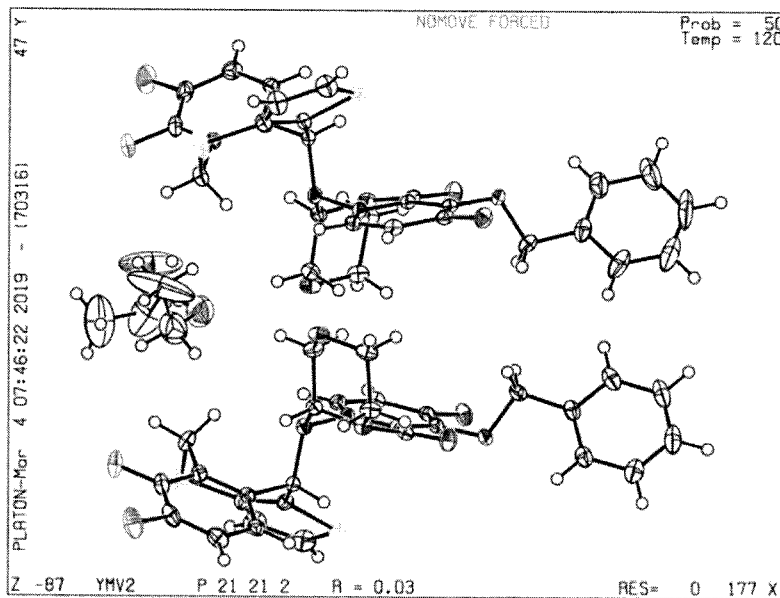
16. Противовирусная фармацевтическая композиция по п.13, содержащая соединение, выбранное из ряда соединений, включающих соединения 1.1.2, 1.2.2, 1.3.2, 1.4.2, 1.5.2, 1.6.2, 1.7.2, 1.8.2, 1.9.2, 1.10.2, 1.11.2, 1.12.2, 1.13.2, 1.14.2, 1.1.3, 1.2.3, 1.3.3, 1.4.3, 1.5.3, 1.6.3, 1.7.3, 1.8.3, 1.9.3, 1.10.3, 1.11.3, 1.12.3, 1.13.2, 1.14.3, 1.1.4, 1.2.4, 1.3.4, 1.4.4, 1.5.4, 1.6.4, 1.7.4, 1.8.4,

1.9.4, 1.10.4, 1.11.4, 1.12.4, 1.13.4, 1.14.4 или их стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, и их кристаллическая или поликристаллическая форма.

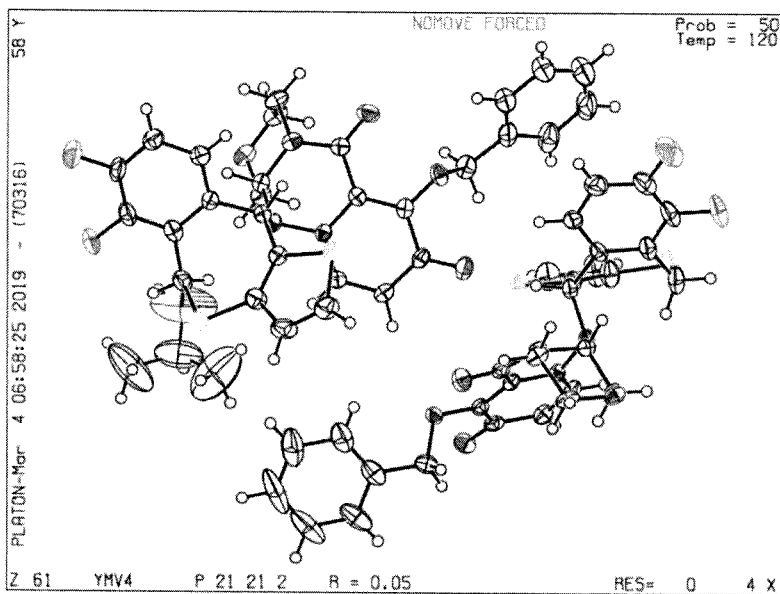
17. Способ лечения и/или профилактики вирусного заболевания, характеризующийся введением пациенту в терапевтически эффективном количестве соединения 1.1.2, 1.2.2, 1.3.2, 1.4.2, 1.5.2, 1.6.2, 1.7.2, 1.8.2, 1.9.2, 1.10.2, 1.11.2, 1.12.2, 1.13.2, 1.14.2, 1.1.3, 1.2.3, 1.3.3, 1.4.3, 1.5.3, 1.6.3, 1.7.3, 1.8.3, 1.9.3, 1.10.3, 1.11.3, 1.12.3, 1.13.2, 1.14.3, 1.1.4, 1.2.4, 1.3.4, 1.4.4, 1.5.4, 1.6.4, 1.7.4, 1.8.4, 1.9.4, 1.10.4, 1.11.4, 1.12.4, 1.13.4, 1.14.4 или их стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, или их кристаллической или поликристаллической формы или фармацевтической композиции, по п.п. 13, 14, в терапевтически эффективном количестве.

18. Способ по п.15, где заболеванием является грипп.

19. Способ по п.п. 15, 16 в комбинации с другими лекарственными, выбранными из ряда Озелтамивир, Занамивир, Перамивир, AV-5080, Фавипиравир, Амантадин, VX-787, МННАА 4549А, Гриппферон, Кагоцел.

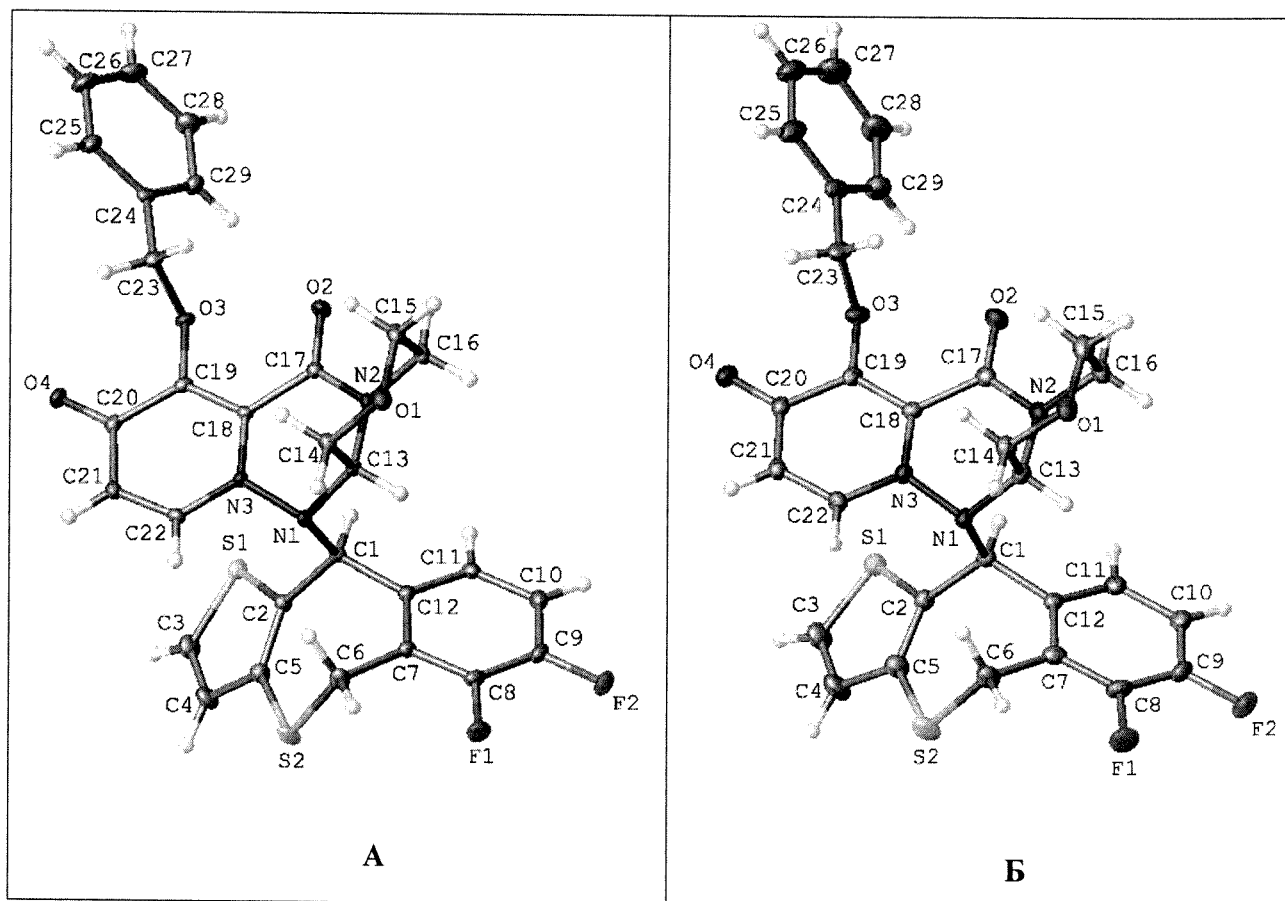


А

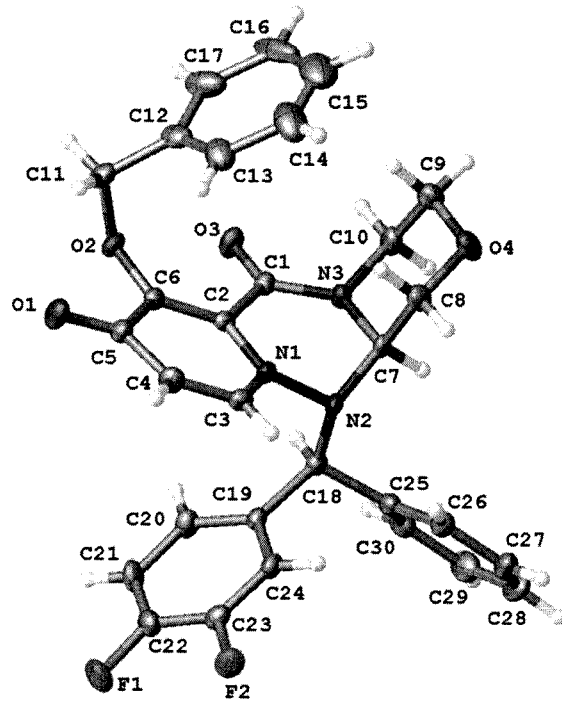


Б

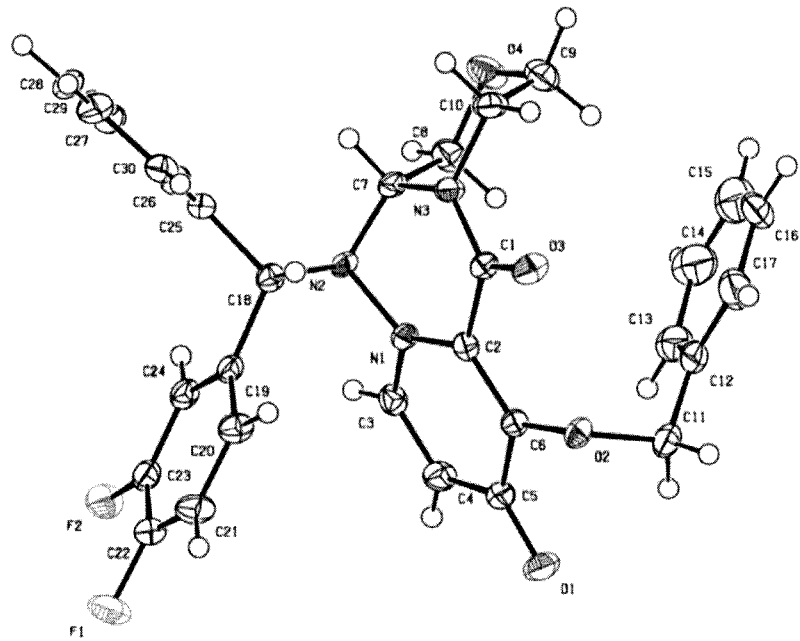
Фиг.1



Фиг. 2



А



Б

Фиг. 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2020/000163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 498/14 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATSEARCH, ESP@CENET, USPTO, STN, GOOGLE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A Y	EP 2620436 A1 (Shionogi & Co., Ltd), 31.07.2013, [0008], [1147], [1149], [1179], [1180], [1534], [1535], [1569], claims 1, 13, 21, 22	1,6-13, 15-18 2-5 19
X Y	EP 3290424 A1 (Shionogi & So., Ltd), 07.03.2018, [0008], [0142], examples 1, 4, claims 1-6, 11, 12, 14, 16, 17, 19, abstract	14 19
A	US 9827244 B2 (F. Hoffmann-La Roche AS et al.), 28.11.2017	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 12 August (12.08.2020)		Date of mailing of the international search report 20 August (20.08.2020)
Name and mailing address of the ISA/ Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.



**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ**

Номер международной заявки

PCT/RU 2020/000163

<p><b>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</b>  <i>C07D 498/14</i> (2006.01)  <i>A61K 31/5383</i> (2006.01)  <i>A61P 31/16</i> (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																							
<p><b>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</b>                  Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)                  C07D, A61K, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)                  PATSEARCH, ESP@CENET, USPTO, STN, GOOGLE</p>																							
<p><b>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 2620436 A1 (Shionogi &amp; Co., Ltd), 31.07.2013, [0008], [1147],[1149], [1179], [1180], [1534], [1535], [1569], пункты 1, 13, 21, 22 формулы</td> <td>1, 6-13, 15-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 3290424 A1 (Shionogi &amp; Co., Ltd), 07.03.2018, [0008], [0142], примеры 1, 4, пункты 1-6, 11, 12, 14, 16, 17, 19 формулы, реферат</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 9827244 B2 (F. Hoffmann-La Roche AG и др.), 28.11.2017</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	EP 2620436 A1 (Shionogi & Co., Ltd), 31.07.2013, [0008], [1147],[1149], [1179], [1180], [1534], [1535], [1569], пункты 1, 13, 21, 22 формулы	1, 6-13, 15-18	A		2-5	Y		19	X	EP 3290424 A1 (Shionogi & Co., Ltd), 07.03.2018, [0008], [0142], примеры 1, 4, пункты 1-6, 11, 12, 14, 16, 17, 19 формулы, реферат	14	Y		19	A	US 9827244 B2 (F. Hoffmann-La Roche AG и др.), 28.11.2017	1-19
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																					
X	EP 2620436 A1 (Shionogi & Co., Ltd), 31.07.2013, [0008], [1147],[1149], [1179], [1180], [1534], [1535], [1569], пункты 1, 13, 21, 22 формулы	1, 6-13, 15-18																					
A		2-5																					
Y		19																					
X	EP 3290424 A1 (Shionogi & Co., Ltd), 07.03.2018, [0008], [0142], примеры 1, 4, пункты 1-6, 11, 12, 14, 16, 17, 19 формулы, реферат	14																					
Y		19																					
A	US 9827244 B2 (F. Hoffmann-La Roche AG и др.), 28.11.2017	1-19																					
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C.      <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																							
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“&amp;” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)		“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета								
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																						
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																						
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																						
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																						
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)																							
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																							
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																							
<p>Дата действительного завершения международного поиска                  12 августа 2020 (12.08.2020)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске                  20 августа 2020 (20.08.2020)</p>																					
<p>Наименование и адрес ISA/RU:                  Федеральный институт промышленной собственности,                  Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59,                  ГСП-3, Россия, 125993                  Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо:                  Поборцева Е.А.                  Телефон № (8-499) 240-25-91</p>																					