

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290283 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.23

(51) Int. Cl. A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.10

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСА ГРИППА

(31) 62/872,998; 62/944,309

(72) Изобретатель:

(32) 2019.07.11; 2019.12.05

Ян Цзиньфу, Хао Сяолинь (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/041578

(74) Представитель:

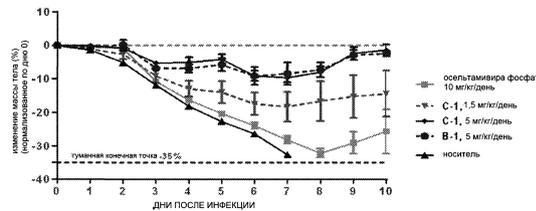
(87) WO 2021/007506 2021.01.14

Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н. (RU)

(71) Заявитель:

НАНЬЦИН ЧЖЭНСЯН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.
(CN)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать репликацию вируса гриппа и, соответственно, пригодны для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам применения указанных соединений для лечения или предотвращения вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа.



202290283

A1

A1

202290283

СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСА ГРИППА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритетное преимущество предварительной заявки на патент США № 62/872,998, поданной 11 июля 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/944,309, поданной 5 декабря 2019 г., раскрытие каждой из которых настоящим полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям и композициям, которые могут быть пригодны для лечения вирусных инфекций.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ежегодные вспышки гриппа происходят каждую осень и зиму по всему миру. Грипп обычно вызывает самокупирующееся респираторное заболевание с лихорадкой, которое длится от 3 до 7 дней. Несмотря на доступность противогриппозных вакцин, во всем мире ежегодно регистрируется примерно 1 миллиард случаев заболевания гриппом, от 3 до 5 миллионов тяжелых случаев и от 290000 до 650000 случаев смерти от респираторных заболеваний, связанных с гриппом (WHO: Global Influenza Strategy 2019-2030 и Iuliano AD et al. Lancet. 2018, 391, 1285–300).

[0004] Вирусы гриппа принадлежат к семейству Orthomyxoviridae (Ортомиксовирусы), которые представляют собой оболочечные вирусы, содержащие геном одноцепочечной РНК с отрицательным смыслом. В последние десятилетия широкодоступны два класса препаратов против вирусов гриппа, ингибиторы ионных каналов M2 и ингибиторы нейраминидазы. Однако широко наблюдается резистентность к ингибиторам ионных каналов M2, и остается угроза возникновения противовирусной резистентности к ингибиторам нейраминидазы. Ингибиторы матриксного белка 2 (M2), римантадин и амантадин, ингибируют репликацию вируса гриппа А путем окклюзии протонного канала M2, но не обладают активностью против вируса гриппа В (Gu R, Liu LA, Wei D, Trends Pharmacol Sci 2013, 34, 571).

[0005] Для лечения и предотвращения инфекций вируса гриппа необходимы дополнительные эффективные противовирусные средства. РНК-зависимая РНК-полимераза вируса гриппа (RdRp) с эндонуклеазной активностью расщепляет участок кэпированного 5'-конца клеточной мРНК и использует их для праймирования транскрипции вирусной мРНК, указанный процесс известен как «захват кэпа» («cap-snatching»). Рибонуклеопротеиновый комплекс, состоящий из субъединиц PA, PB1 и PB2, является ответственным и

существенным для процесса «захвата кэпа». Комплекс полимеразы вируса гриппа привлек значительное внимание в качестве мишени для низкомолекулярных ингибиторов для лечения инфекции вируса гриппа (Stevaert, A. & Naesens, L, Medicinal Research Reviews 2016, 36, 1127–1173). В 2018 году балоксавир марбоксил (Ксофлуза), ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (СЕН), был одобрен в США и Японии для лечения гриппа А и гриппа В. Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство, которое путем гидролиза превращается в его активную форму балоксавир. Балоксавир ингибирует кислый полимеразный (РА) белок эндонуклеазу вируса гриппа, что приводит к ингибированию синтеза вирусной РНК. Однако у 2,2 % реципиентов в исследовании фазы 2 и примерно у 10 % реципиентов в исследовании фазы 3 штамм гриппа стал резистентным, что было связано с мутантами I38T/M/F (Shinya O et al., Scientific Reports 2018, 8, 9633). Кроме того, балоксавир марбоксил и его активный компонент балоксавир имеют низкую пероральную доступность.

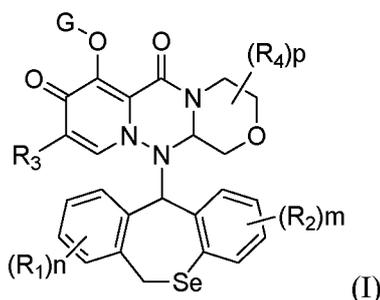
[0006] Поэтому существует острая необходимость в разработке новых терапевтических средств с улучшенными фармацевтическими и/или биологическими свойствами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0007] На фигуре 1А и фигуре 1В показана противовирусная эффективность в мышинной модели вируса гриппа PR/8/34. На фигуре 1А показано изменение массы тела, и на фигуре 1В показан процент выживаемости при введении соединения В-1, соединения С-1, осельтамивира фосфата или носителя.

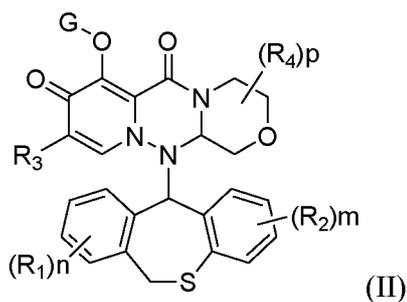
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном аспекте предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R₁, R₂, R₃, R₄, m, n, p и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе.

[0009] В одном аспекте предложено соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p и G являются такими, как подробно описанно в настоящем документе.

[0010] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват имеет формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), как подробно описано в настоящем документе.

[0011] В другом аспекте предложен способ лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа.

[0012] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата.

[0013] Также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) соединение, подробно описанное в настоящем документе, такое как соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и (B) фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Также предложены наборы, включающие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и необязательно инструкции по применению.

[0014] Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват предназначены для применения в качестве лекарственного средства. Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват также предназначены для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа.

[0015] Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват демонстрируют превосходные фармакокинетические свойства и биологические активности. Например, прием пищи не

влияет на фармакокинетические параметры у яванских макаков: пероральная биодоступность как для обезьяны, которая воздерживалась от приема пищи, так и для накормленной обезьяны составляет более 50 %. Следовательно, соединения, подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват обладают большими преимуществами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0016] При использовании в настоящем документе, если явно не указано иное, использование терминов в форме единственного числа относится к одному или более.

[0017] В контексте настоящего документа, и если не указано иное, термин «примерно» и «приблизительно», используемый в отношении доз, количеств или массовых процентов компонентов композиции или дозированной формы, означает дозу, количество или массовый процент, который, как понятно специалистам в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому для точно определенной дозы, количества или массового процента. В частности, термины «примерно» и «приблизительно», когда они используются в сочетании со значением, предполагают отклонение в пределах $\pm 15\%$, в пределах $\pm 10\%$, в пределах $\pm 5\%$, в пределах $\pm 4\%$, в пределах $\pm 3\%$, в пределах $\pm 2\%$, в пределах $\pm 1\%$ или в пределах $\pm 0,5\%$ от точно определенного значения. Указание на «примерно» значение или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, относящиеся к указанному значению или параметру как таковому. Например, обозначение, относящееся к «примерно X», включает обозначение «X».

[0018] «Алкил», как использовано в настоящем документе, относится к и включает, если не указано иное, насыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или их комбинацию, содержащую указанное число атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретные алкильные группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода («C₁-C₂₀ алкил»), содержащие от 1 до 10 атомов углерода («C₁-C₁₀ алкил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкил»), содержащие от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкил») или содержащие от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкил»). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

[0019] «Циклоалкил», как использовано в настоящем документе, относится к и включает, если не указано иное, насыщенные циклические одновалентные углеводородные структуры, содержащие указанное число атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкил может состоять из одного кольца, такой как циклогексил, или нескольких колец, такой как адамантил. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро- или мостиковым или их комбинациями. Конкретные циклоалкильные группы представляют собой группы, содержащие от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкил»), содержащий от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкил») или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода («C₃-C₄ циклоалкил»). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п.

[0020] «Гетероцикл», или «гетероциклический», или «гетероциклоалкил», или «гетероциклил» относится к насыщенной или частично насыщенной, но не ароматической группе, содержащей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, в том числе слитые мостиковые и спирокольцевые системы. В конденсированных кольцевых системах одно или более колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое кольцо. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы необязательно окислены с образованием N-оксидного, сульфинильного, сульфонильного фрагментов.

[0021] «Галогеновый» или «галоген» относится к элементам Группы 17, имеющим атомные номера от 9 до 85. Предпочтительные галогеновые группы включают радикалы фтора, хлора, брома и иода. Если остаток замещен более чем одним галогеном, его можно указать с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых фрагментов, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т.д. относятся к арилу и алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут, но не обязательно, представлять собой один и тот же галоген; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил попадают под определение дигалогенарил. Алкильная группа, в которой

каждый водород заменен на галогеновую группу, называется «пергалогеналкилом». Предпочтительная пергалогеналкильная группа представляет собой трифторметил (-CF₃).

[0022] «Фармацевтически приемлемые соли» представляют собой такие соли, которые сохраняют по меньшей мере часть биологической активности свободного (несолевого) соединения и которые можно вводить индивидууму в качестве лекарственных средств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п.; (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координирует с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтиламин, триэтиламин и т.п. Приемлемые неорганические основания, которые можно использовать для получения солей, включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе производства или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения по изобретению в форме свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, соответственно, и выделения соли, образованной таким образом, в ходе последующего очищения.

[0023] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к компоненту в фармацевтической композиции, отличающемуся от активного компонента и являющемуся нетоксичным для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает, но не ограничивается, буфер, эксципиент, стабилизатор или консервант.

[0024] Используемый здесь термин «эксципиент» означает инертное или неактивное вещество, которое может быть использовано при производстве лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по изобретению в качестве активного компонента. Термином «эксципиент» могут охватываться различные вещества, включая, не ограничиваясь, любое вещество, используемое в качестве связующего вещества, разрыхлителя, покрытия, вспомогательного вещества для прессования/инкапсуляции, крема или лосьона, смазывающего вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или

ароматизатора, суспендирующего/гелеобразующего агента или агента для влажной грануляции. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; покрытия включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т.д.; вспомогательные вещества для прессования/инкапсуляции включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу dc (dc = «непосредственно прессуемая»), мед dc, лактозу (ангидратную или моногидратную; необязательно в сочетании с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал dc, сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрий крахмал гликолят и т.д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагинаны и т.д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу dc, лактозу (моногидратную, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают, например, каррагинан, натрий крахмал гликолят, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу dc, сорбит, сахарозу dc и т.д.; и агенты для влажной грануляции включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

[0025] «Стереоизомер» или «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые различаются стереогенностью составляющих атомов, например, не органичиваясь, хиральностью одного или более стереоцентров или связанными с цис- или транс-конфигурацией углерод-углерод или углерод-азот двойной связи. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры.

[0026] Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «лечить» представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Например, благоприятные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются, одно или более из следующего: уменьшение симптомов, возникающих в результате заболевания, повышение качества жизни тех, кто страдает от заболевания, снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, отсрочка прогрессирования заболевания и/или продление выживания индивидуума.

[0027] Используемый в настоящем документе термин «эффективная доза» или «эффективное количество» соединения или его соли или фармацевтической композиции

представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или желаемых результатов. Для профилактического применения благоприятные или желаемые результаты включают такие результаты, как устранение или снижение риска, уменьшение тяжести или отсрочка начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнений и промежуточных патологических фенотипов, проявляющихся в период развития заболевания. Для терапевтического применения благоприятные или желаемые результаты включают улучшение, временное облегчение, ослабление, отсрочку или уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания, повышение качества жизни тех, кто страдает от заболевания, снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого лекарственного средства, например, путем нацеливания, отсрочку прогрессирования заболевания и/или продление выживания. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для отсрочки развития. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или отсрочки рецидива. Эффективная доза может быть введена за одно или более введений. Для целей настоящего описания эффективная доза соединения или его соли или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения напрямую или косвенно. Предполагается и понимается, что эффективная доза соединения или его соли или фармацевтической композиции может быть достигнута или не достигнута в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, «эффективная доза» может рассматриваться в контексте введения одного или более терапевтических средств, и одно средство может считаться вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами желаемый результат может быть достигнут или достигается.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «субъект» представляет собой млекопитающее, включая людей. Субъект включает, но не ограничивается, человека, крупный рогатый скот, лошадь, кошку, собаку, грызуна или примата. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

[0029] Если не указано иное, «по существу чистый» означает композицию, содержащую не более 10 % примеси, например композицию, содержащую менее примерно 9 %, 7 %, 5 %, 3 %, 1 %, 0,5 % примеси.

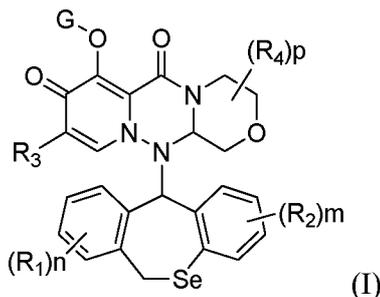
[0030] Понятно, что аспекты и варианты, описанные в настоящем документе, также

включают «состоящие» и/или «по существу состоящие из» аспекты и варианты.

[0031] Все ссылки во всем документе, такие как публикации, патенты, патентные заявки и опубликованные патентные заявки, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения

[0032] В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или сольвату, где:

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, Me, CN и $P(O)Me_2$;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила, где любые два R_4 необязательно вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

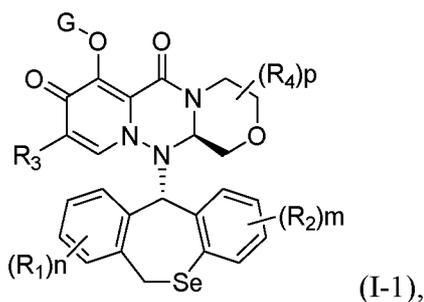
p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

G представляет собой H или выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, где

каждый R выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в качестве членов кольца, где указанные C_1-C_6 алкил, фенил, пиридил, C_3-C_6 циклоалкил и 4-6-членное гетероциклическое кольцо среди значений R независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и

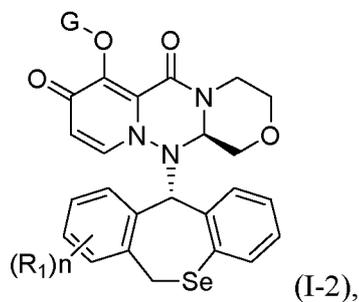
каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила.

[0033] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I-1):



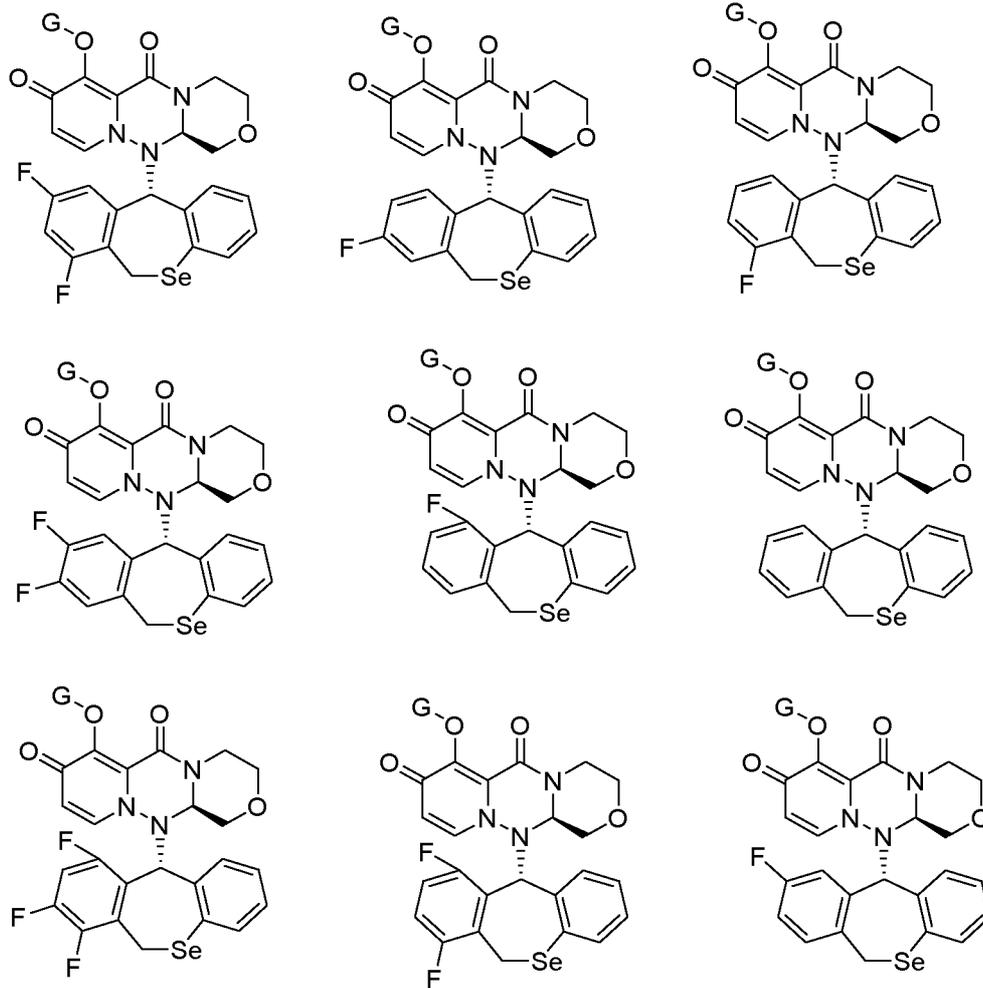
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

[0034] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I-2):



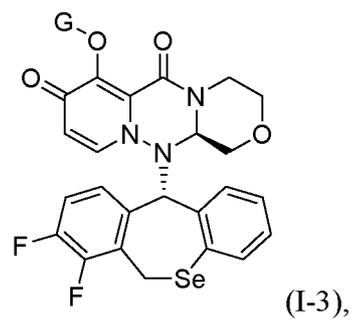
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_1 , n и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

[0035] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



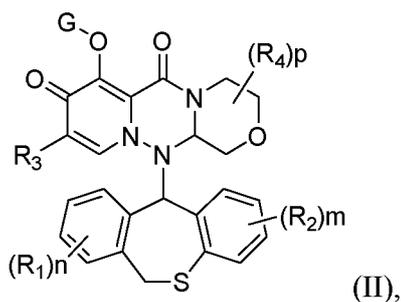
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

[0036] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G является таким, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

[0037] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (II):



или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или сольвату, где:

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

R_3 представляет собой $P(O)Me_2$ или $P(O)Et_2$;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила, где любые два R_4 необязательно вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

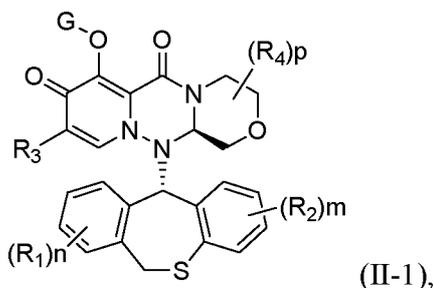
p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

G представляет собой H или выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, где

каждый R выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в качестве членов кольца, где указанные C_1-C_6 алкил, фенил, пиридил, C_3-C_6 циклоалкил и 4-6-членное гетероциклическое кольцо среди значений R независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила.

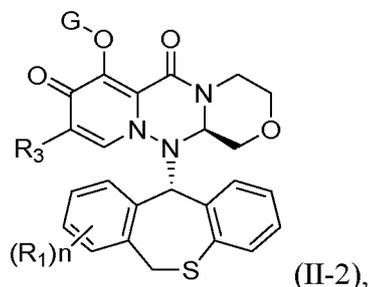
[0038] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II-1):



[0039] или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_1 ,

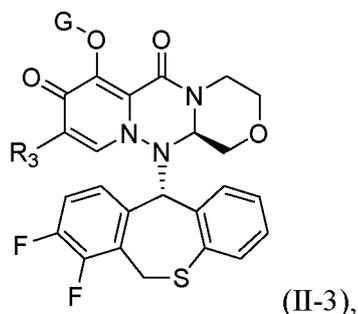
R₂, R₃, R₄, m, n, p и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (II).

[0040] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II-2):



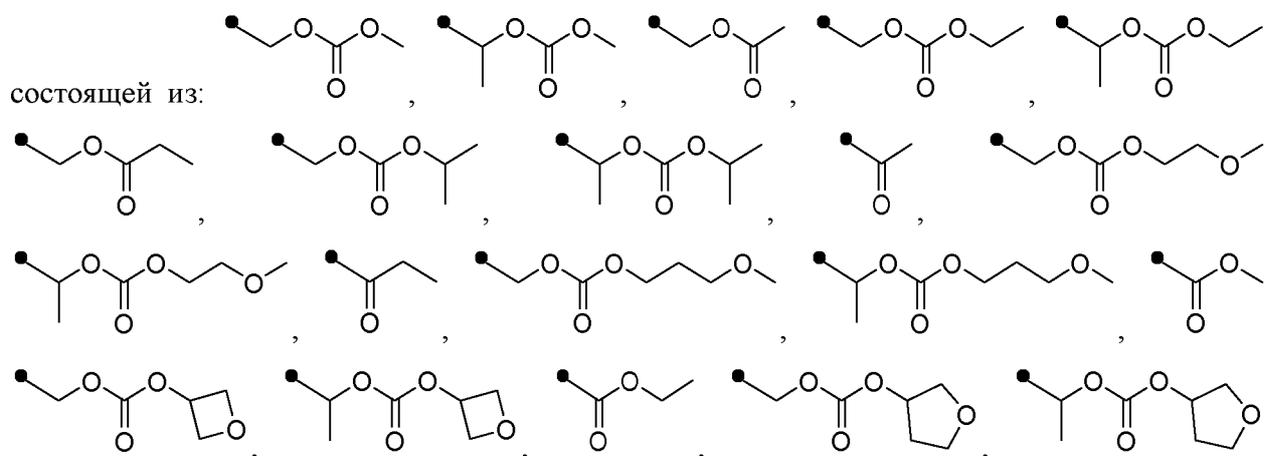
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R₁, n, R₃ и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (II).

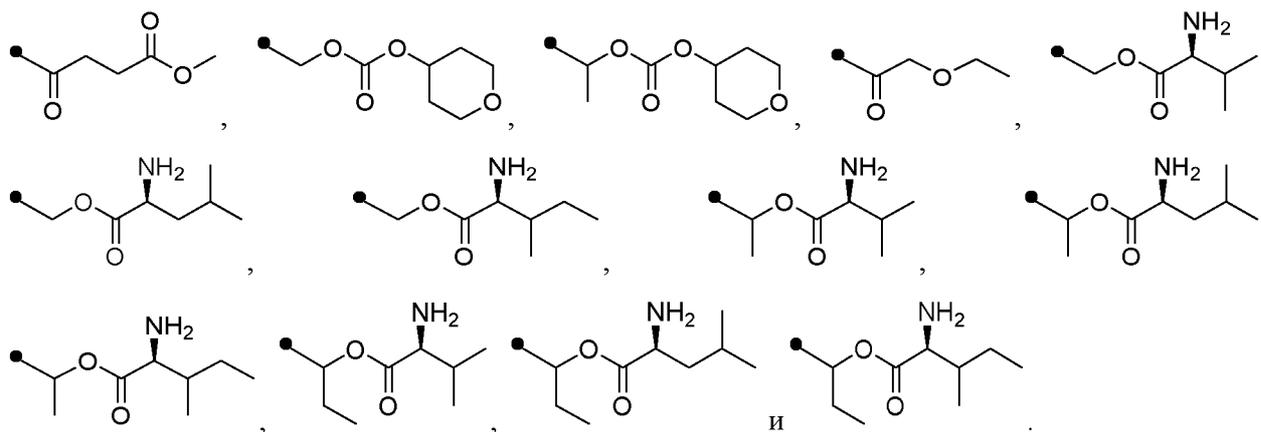
[0041] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (II-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R₃ и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

[0042] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (II), (II-1), (II-2) или (II-3) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или сольвату, где G представляет собой водород или выбран из группы,





Фармацевтические композиции и составы

[0043] Фармацевтические композиции любого из соединений, подробно описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата охватываются данным раскрытием. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, образованную с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции могут иметь форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

[0044] Соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер могут в одном аспекте находиться в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в настоящем документе. Предложены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, такие как композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая подробно описанное в настоящем документе соединение или его соль, находится в по существу чистой форме.

[0045] В одном варианте соединения по настоящему изобретению представляют собой синтетические соединения, подготовленные для введения индивидууму. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие

соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

[0046] Соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват может быть составлено для любого доступного пути доставки, включая пероральную, мукозальную (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, трансбуккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение или его соль могут быть составлены с подходящими носителями для обеспечения форм доставки, которые включают, но не ограничиваются, таблетки, капли, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), облатки, пастилки, леденцы, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или ингаляторы), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии типа вода-в-масле), растворы и настои.

[0047] Одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват могут быть использованы при получении композиции, такой как фармацевтическая композиция, путем комбинирования соединения или соединений или их соли в качестве активного компонента с фармацевтически приемлемым носителем, таким как упомянутый выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь в сравнении с таблеткой для перорального приема) носитель может быть представлен в различных формах. Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты. Композиции, содержащие соединение, могут также содержать другие вещества, обладающие необходимыми терапевтическими свойствами. Фармацевтические композиции могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие композиции можно найти, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000), которая

включена в настоящее описание посредством ссылки.

[0048] Соединения или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, как описано в настоящем документе, можно вводить индивидуумам в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и гелевые капсулы в твердой или мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые могут быть использованы для получения таких композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т.д. Приемлемыми носителями для гелевых капсул с мягкой оболочкой являются, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты.

[0049] Любое из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват может быть составлено в таблетку в любой описанной дозированной форме, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде 10 мг таблетки.

Способы применения и применения

[0050] В дополнение к соединениям, раскрытым в настоящем документе, их фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, гидратам, сольватам и композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, изобретение включает способы их применения, как описано далее в настоящем документе.

[0051] Соединения формул (I) и (II), включая все формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) и (II-3), являются ингибиторами эндонуклеазной функции вирусов гриппа, как показано представленными в настоящем документе данными, и они ингибируют репликацию вирусов гриппа. Соответственно, указанные соединения пригодны для лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа у людей.

[0052] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или (II), например соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) и (II-3), вводимое с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, необязательно вводимым с двумя или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Соединения могут быть использованы в виде

фармацевтически приемлемых солей и гидратов.

[0053] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, инфицированного гриппом А, В или С, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II), такого как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или любому его подроду или виду, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. Субъект представляет собой человека, хотя соединения и способы по изобретению пригодны для лечения других видов, которые заражены гриппом А, гриппом В или гриппом С, а также другими вирусами гриппа.

[0054] Соединения, описанные в настоящем документе, их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, проявляют способность и лекарственные свойства в отношении ингибирования или предотвращения репликации вируса гриппа, как показывают данные испытаний, представленные ниже, и поэтому показаны для терапии с целью ингибирования репликации вируса гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С. Соответственно, соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, особенно у субъектов-людей, страдающих от или имеющих риск заражения инфекцией вируса гриппа. Например, субъекты с хроническими заболеваниями, относящимися к аутоиммунным или респираторным заболеваниям, которые могут сильно усугубляться инфекцией гриппа, могут лечиться способами или соединениями по изобретению до проявления симптомов инфекции гриппа. В других аспектах субъектом лечения является субъект, который диагностирован как имеющий симптомы, соответствующие инфекции гриппа. В качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение относится к применению описанных в настоящем документе соединений в качестве терапевтических средств. В частности, соединения пригодны для применения для лечения субъекта, страдающего или имеющего особенно высокий риск заражения вирусной инфекцией вируса гриппа, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

[0055] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения заболевания, вызванного вирусом гриппа, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), как описано в настоящем документе, такого как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата субъекту, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых аспектах соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер,

сольват вводят перорально. В дополнительном аспекте заболевание выбрано из гриппа А, гриппа В и гриппа С. Способ обычно включает введение эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество такого соединения, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Соединение можно вводить любым подходящим способом, таким как описанные в настоящем документе, и введение можно повторять с интервалами, которые могут быть выбраны медиком. В некоторых аспектах соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально.

[0056] Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или (II), такого как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата для изготовления лекарственного средства. В конкретном аспекте лекарственное средство предназначено для лечения инфекции вируса гриппа, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

[0057] Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно, либо до или после введения одного или более других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно, с помощью того же или другого способа введения, или вместе в той же фармацевтической композиции, что и другие терапевтические средства. Подходящие терапевтические средства для применения с соединениями по изобретению включают противовирусные средства, активные в отношении вирусов гриппа, такие как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, октаноат ланинамивири, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин. Дополнительно, соединения можно комбинировать с ингибитором белка М2, ингибитором полимеразы, ингибитором РВ2, фавипиравиром, флудазой, берапростом, Neugene®, рибавирином, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® и FluBlok®.

[0058] В одном аспекте изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) или (II), такое как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват и по меньшей мере другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

[0059] Изобретение также относится к терапевтическому средству для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А,

гриппа В или гриппа С, где терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I) или (II), таким как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом.

[0060] Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или (II), такого как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа, такого как грипп А, грипп В или грипп С, где пациента ранее (например, в течение 24 часов) лечили другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, где пациента ранее (например, в течение 24 часов) лечили соединением формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом.

[0061] В одном аспекте комбинированные терапевтические средства выбраны из противовирусных средств, предположительно пригодных для лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа, таких как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин.

[0062] Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению для человека зависит от массы тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания, подлежащего лечению, или его тяжести. Эффективная доза определяется медиком или лечащим врачом для предотвращения, лечения или подавления прогрессирования расстройства или заболевания.

[0063] Приведенные выше свойства дозирования могут быть продемонстрированы в тестах *in vitro* и *in vivo*, предпочтительно с использованием млекопитающих, таких как мыши, крысы, собаки, обезьяны или изолированные органы, ткани и их препараты. Изобретение дополнительно включает способы получения соединений формул (I) и (II), таких как соединение формулы (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2) или (II-3), как описано в настоящем документе.

[0064] При практическом осуществлении способов по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество любого соединений по изобретению или комбинации любых соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира вводят путем любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, по отдельности или в комбинации. Таким образом, соединения или

композиции можно вводить перорально (например, в ротовую полость), сублингвально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально (например, в виде суппозиториев или промываний), трансдермально (например, посредством кожной электропорации) или путем ингаляции (например, аэрозолем), а также в форме твердых, жидких или газообразных дозировок, включая таблетки и суспензии. Введение можно проводить в виде однократной единичной дозированной формы при непрерывной терапии или в виде терапии с однократной дозой *ad libitum* (неограничено). Терапевтическая композиция также может быть в форме масляной эмульсии или дисперсии в сочетании с липофильной солью, такой как палмитиновая кислота, или в форме биоразлагаемой композиции с замедленным высвобождением для подкожного или внутримышечного введения.

[0065] Доза соединения, вводимая индивидууму (например, человеку), может варьироваться в зависимости от конкретного соединения или его соли, способа введения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. В одном аспекте эффективное количество соединения может составлять суточную дозу от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела; в некоторых вариантах осуществления от примерно 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела и в некоторых вариантах осуществления от примерно 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Для введения человеку с массой тела 70 кг в некоторых вариантах осуществления диапазон доз будет составлять примерно от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления примерно от 3,5 до 700,0 мг в день и в некоторых вариантах осуществления примерно от 7 до 100,0 мг в день. Эффективные количества или дозы соединений по изобретению могут быть установлены обычными методами, такими как моделирование, повышение дозы, или клиническими испытаниями, с учетом различных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики агента, тяжести и течения заболевания, подлежащего лечению, состояния здоровья субъекта, его состояние и вес. Примерная доза находится в диапазоне примерно от примерно 0,1 мг до 10 г ежедневно. Например, примерный диапазон доз для перорального введения составляет от примерно 5 мг до примерно 500 мг в день, а примерная дозировка для внутривенного введения составляет от примерно 5 мг до примерно 500 мг в день, при этом каждая из них зависит от фармакокинетики.

[0066] Соединение или композицию по изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6

месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше, что в некоторых вариантах может составлять продолжительность жизни индивидуума. В одном варианте соединение вводят ежедневно или по интервальной схеме. Соединение можно вводить индивидууму непрерывно (например, по меньшей мере один раз ежедневно) в течение периода времени. Частота дозирования также может быть меньше, чем один раз ежедневно, например, дозирование примерно один раз в неделю. Частота дозирования может быть больше, чем один раз ежедневно, например, два или три раза ежедневно. Частота дозирования также может быть интервальной, включая «отдых от лекарственного средства» (например, дозирование один раз ежедневно в течение 7 дней с последующим отсутствием доз в течение 7 дней, повторяющееся в течение любого 14-дневного периода времени, например, примерно 2 месяцев, примерно 4 месяцев, примерно 6 месяцев или более). Любая частота дозирования может применять любое из соединений, описанных в настоящем документе, в сочетании с любой из описанных в настоящем документе дозировок.

Производственные изделия и наборы

[0067] Настоящее изобретение дополнительно относится к производственным изделиям, содержащим соединение согласно изобретению или его соль, композицию, и единичные дозировки, описанные в настоящем документе, в подходящей упаковке. В некоторых вариантах осуществления производственное изделие предназначено для применения в любом из описанных в настоящем документе способов. Подходящая упаковка известна в данной области техники и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Производственное изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или запечатано.

[0068] Настоящее изобретение дополнительно относится к наборам для осуществления способов согласно изобретению, которые включают одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе. В наборах может применяться любое из раскрытых в настоящем документе соединений. В одном варианте в наборе используется описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль. Наборы могут быть использованы для любого одного или более применений, описанных в настоящем документе, и, соответственно, могут содержать инструкции по лечению описанного в настоящем документе заболевания.

[0069] Наборы обычно содержат подходящую упаковку. Наборы могут включать один или более контейнеров, содержащих любое описанное в настоящем документе соединение.

Каждый компонент (при наличии более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если позволяют перекрестная реактивность и срок годности.

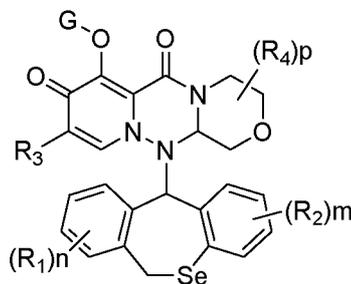
[0070] Наборы могут быть в виде единичных дозированных форм, объемных упаковок (например, многодозовых упаковок) или субъединичных доз. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозировки соединения, как раскрыто в настоящем документе, и/или второго фармацевтически активного соединения, применимого при заболевании, описанном в настоящем документе (например, гипертензии), для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как любой из недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы могут также включать несколько единичных доз соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, в больничных аптеках и рецептурных аптеках).

[0071] Наборы могут необязательно включать набор инструкций, как правило, письменных инструкций, хотя электронные носители данных (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также приемлемы, относящихся к применению компонента(ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, включаемые в набор, обычно содержат информацию о компонентах и их введении индивидууму.

[0072] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, содержащим селен и/или фосфин.

[0073] Среди предоставленных вариантов осуществления:

[0074] Вариант осуществления 1. Соединение формулы (A):



R_2 независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4;

R_3 выбран из H, F, Cl, Br, Me, CN и $P(O)Me_2$;

R_4 независимо выбран из Me и/или фтора, p представляет собой от 0 до 3;

G представляет собой H или группу, выбранную из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-OC(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR$, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила.

[0075] Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

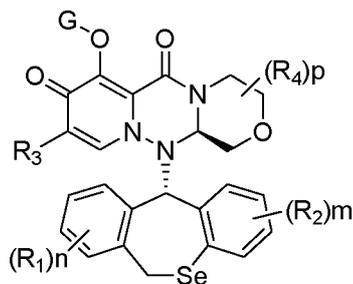
[0076] Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR$, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0077] Вариант осуществления 4. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(R')_2-O-C(O)R$ и $C(R')_2-O-C(O)OR$, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0078] Вариант осуществления 5. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой $C(O)R$, $C(O)OR$, $CH_2-O-C(O)R$ и $CH_2-O-C(O)OR$, где каждый R

представляет собой группу, выбранную из C₁-C₅ алкила, и каждый R необязательно замещен одной группой, выбранной из H, галогена, CN, OH, amino, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0079] Вариант осуществления 6. Соединение согласно варианту осуществления 1, имеющее формулу В:

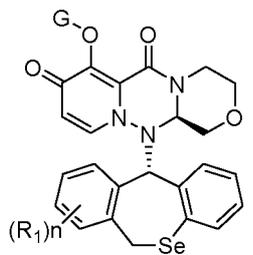


Формула В

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0080] Вариант осуществления 7. Соединение согласно варианту осуществления 6, где R₁ независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4; R₂ независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4; R₃ выбран из H, F, Cl, Br, Me, CN и P(O)Me₂; G представляет собой H или группу, выбранную из C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-O-C(O)R, C(R')₂-O-C(O)OR и C(R')₂-O-C(O)NR, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆ алкила, фенила, пиридила, C₃-C₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C₁-C₃ алкила, фенила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ галогеналкила и C₁-C₃ галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₃ алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0081] Вариант осуществления 8. Соединение согласно варианту осуществления 1, имеющее формулу С:

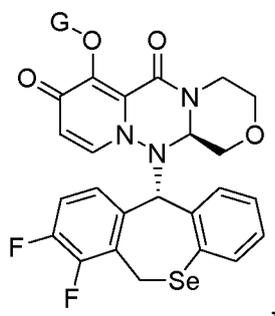


Формула С

R₁ независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4; G

представляет собой H или группу, выбранную из C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-O-C(O)R, C(R')₂-O-C(O)OR и C(R')₂-O-C(O)NR, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆ алкила, фенила, пиридила, C₃-C₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C₁-C₃ алкила, фенила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ галогеналкила и C₁-C₃ галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₃ алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0082] Вариант осуществления 9. Соединение согласно варианту осуществления 8, имеющее формулу D:



Формула D

G представляет собой H или группу, выбранную из C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-OC(O)R, C(R')₂-OC(O)OR и C(R')₂-O-C(O)NR, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆ алкила, фенила, пиридила, C₃-C₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в качестве членов кольца; и каждый R необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из H, галогена, CN, OH, amino, C₁-C₃ алкила, фенила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ галогеналкила и C₁-C₃ галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₃ алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0083] Вариант осуществления 10. Соединение согласно варианту осуществления 9, где G представляет собой C(O)R, C(O)OR, CH₂-O-C(O)R и CH₂-O-C(O)OR, где каждый R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₅ алкила, и каждый R необязательно замещен одной группой, выбранной из H, галогена, CN, OH, amino, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0084] Вариант осуществления 11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемую соль

и сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0085] Вариант осуществления 12. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

[0086] Изобретение можно лучше понять со ссылкой на следующие примеры, которые представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Примеры синтеза

[0087] Реагенты и сольваты, используемые далее, могут быть получены из коммерческих источников. Спектры ^1H ЯМР записывали на приборе Varian III plus 300 MHz, а ТМС (тетраметилсилан) использовали в качестве внутреннего стандарта. Значимые пики приведены в таблице в следующем порядке: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет), константа(ы) взаимодействия в герцах (Гц) и число протонов. Результаты масс-спектрометрии представлены в виде отношения массы к заряду, за которым следует относительное содержание каждого иона в скобках. Масс-спектрометрический анализ с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на квадрупольном масс-спектрометре Agilent LC/MSD серии 1200 (колонка: Welchrom XB-C18 (50×4,6 мм, 5 мкм), T = 30 °C, скорость потока = 1,5 мл/мин, длина волны детектирования: 214 нм.

[0088] Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой в связи с ними, включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФА»), этилацетат (EA или EtOAc), дихлорметан (ДХМ), диэтиловый эфир, метанол, пиридин, муравьиная кислота (FA) и т.п. Если не указано иное, сольваты, используемые в реакциях по настоящему изобретению, представляют собой инертные органические сольваты, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота и аргона.

Пример 1

Синтез 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-1)

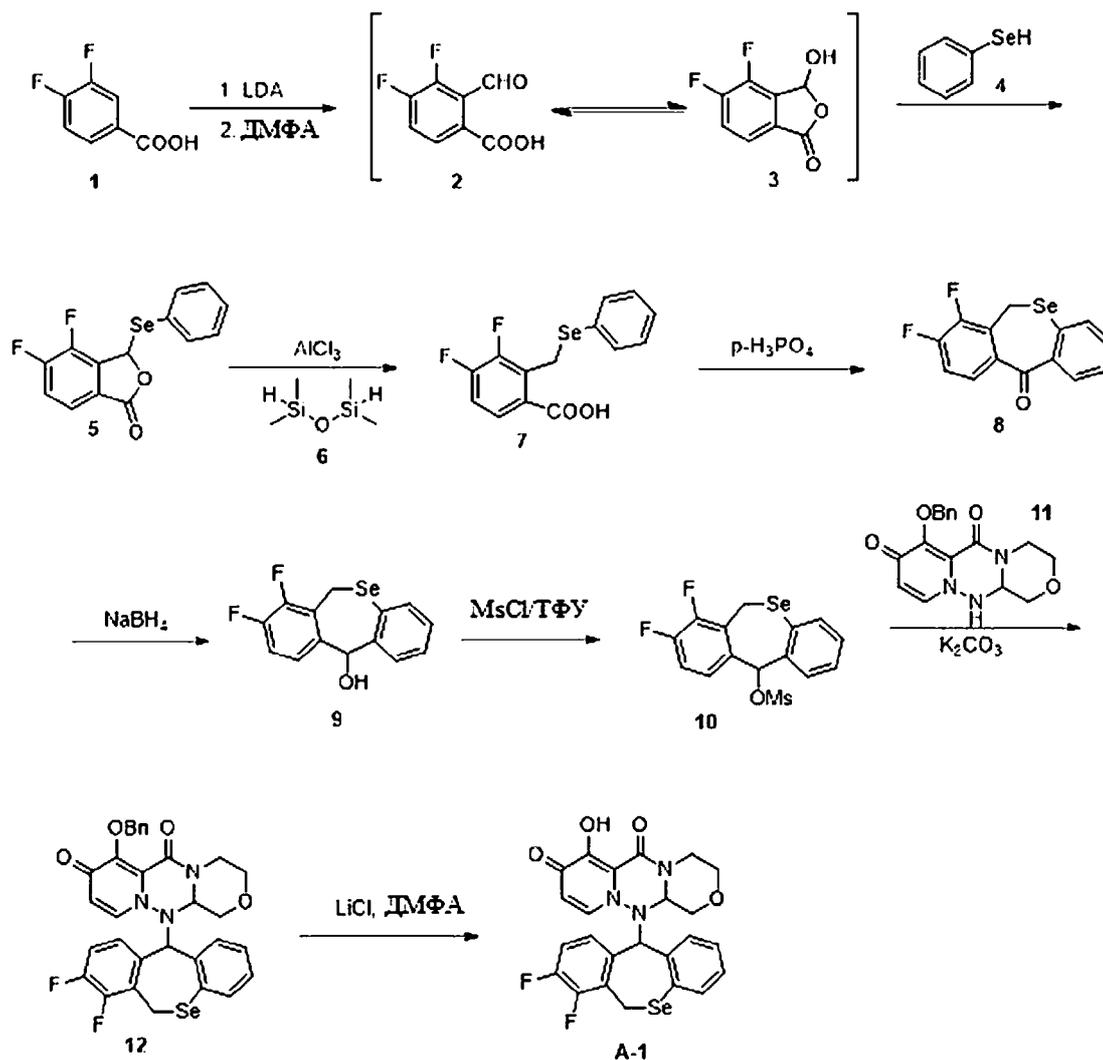
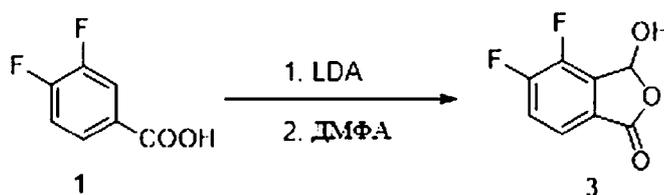


Схема 1. Синтез А-1

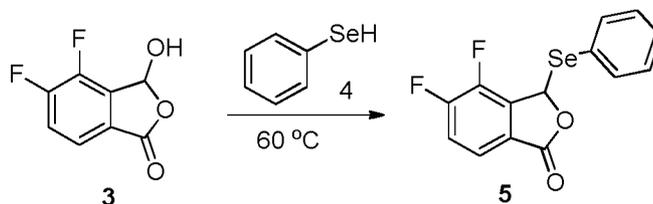
[0089] Синтез 4,5-дифтор-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-она (3)



[0090] К раствору LDA (диизопропиламид лития) (4,8 г, 0,045 моль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли раствор 3,4-дифторбензойной кислоты (3 г, 0,019 моль) в ТГФ (5 мл) при минус 40 °С. Реакционный раствор перемешивали при минус 40 °С в течение 1 часа и медленно добавляли ДМФА (3,45 г, 0,047 моль), к реакционной смеси добавляли 6 моль/л соляной кислоты в воде (20 мл), а затем органический слой и водный слой разделяли. Полученный водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические слои

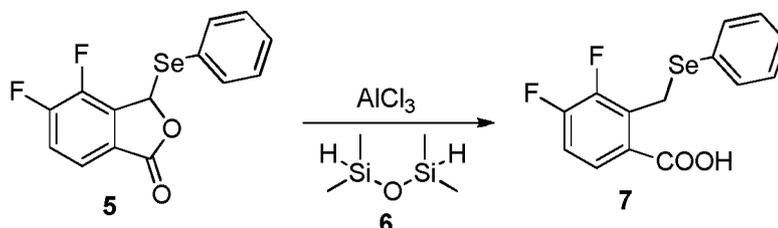
объединяли и концентрировали с получением неочищенного соединения 3 (3,55 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS Calcd: 186; MS Found: 185 ([M - H]⁻).

[0091] Синтез 4,5-дифтор-3-(фенилселанил)изобензофуран-1(3H)-она (5)



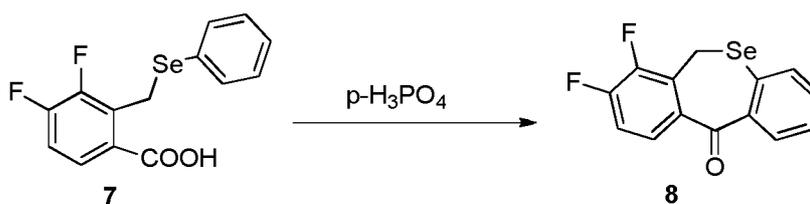
[0092] К раствору соединения 3 (3,5 г, 19 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли соединение 4 (2 г, 12,5 ммоль) и D-камфорсульфоновую кислоту (0,7 г, 3 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи и затем охлаждали до 5 °C. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидроксида натрия (7 мл, 2 M). Температуру повышали до 25 °C. Реакционный раствор экстрагировали толуолом (30 мл). Полученные органические слои концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (PE:EA=5:1) с получением соединения 5 (3 г, выход 50 %) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,48–7,46 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,42–7,34 (m, 1H), 7,30–7,16 (m, 4H), 6,97 (s, 1H). MS Calcd: 326; MS Found: 325 ([M - H]⁻).

[0093] Синтез 3,4-дифтор-2-((фенилселанил)метил)бензойной кислоты (7)



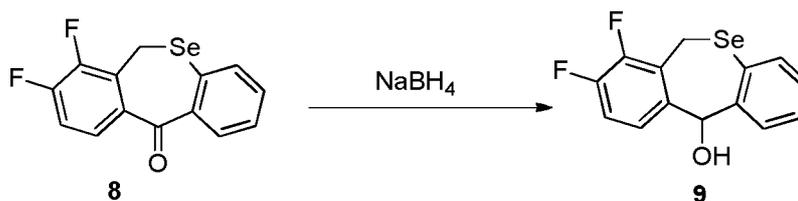
[0094] Раствор хлорида алюминия (0,8 г, 414 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 0 °C. Затем к реакционному раствору по каплям добавляли соединение 6 (0,8 г, 6 ммоль) в толуоле (3 мл) и повышали температуру до 25 °C. К реакционному раствору медленно добавляли раствор соединения 5 (1,5 г, 4,6 ммоль) в толуоле (5 мл) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 2,5 часов. После добавления 15% водного раствора серной кислоты (5 мл) полученную реакционную смесь перемешивали, и органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7 (2 г) в виде твердого желтого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS Calcd: 328; MS Found: 327 ([M-H]⁻).

[0095] Синтез 7,8-дифтордibenzo[b,e]селенепин-11(6H)-она (8)



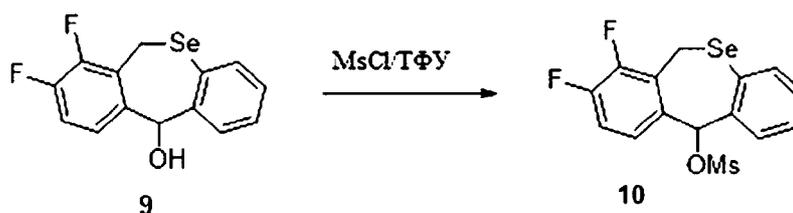
[0096] Полифосфорную кислоту (20 г) перемешивали при 80 °С и к ней добавляли соединение 7 (2 г, 4,6 ммоль). Температуру повышали до 120 °С и выдерживали реакцию в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до 80 °С и медленно добавляли воду (10 мл). Затем реакционный раствор дополнительно охлаждали до 30 °С и добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой отгоняли при пониженном давлении и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 50:1) с получением соединения 8 (560 мг, выход 36 %) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ8,09–8,07 (m, 1H), 7,40–7,18 (m, 3H), 7,00–6,97 (m, 2H), 4,04 (s, 2H); МС Calcd: 310; МС Found: 311 ([M+H]⁺).

[0097] Синтез 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ола (9)



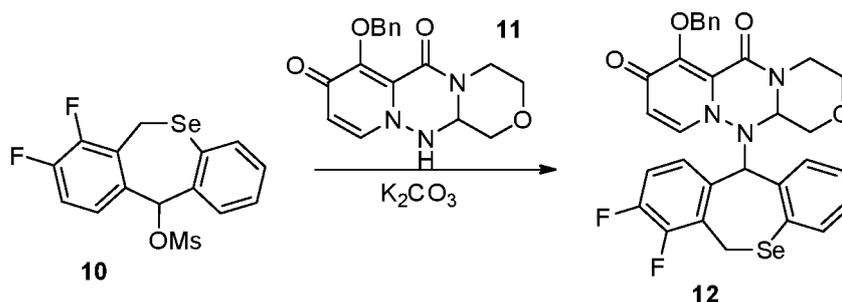
[0098] К раствору соединения 8 (560 мг, 1,8 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл) и H₂O (1,0 мл) добавляли NaOH (2 мг) и NaBH₄ (24 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов и охлаждали до 25 °С. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и добавляли воду и HCl для доведения pH реакционной смеси до значения 6~7. Полученную смесь экстрагировали ЕА (30 мл) и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 10:0~10:1) с получением соединения 9 (460 мг, выход 80 %) в виде желтого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ7,68–7,66 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29–7,22 (m, 3H), 7,15–7,05 (m, 2H), 6,21–6,21 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,49 – 2,48 (d, J = 2,7 Гц, 1H); МС Calcd: 312; МС Found: 311 ([M - H]⁻).

[0099] Синтез 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил метансульфоната (10)



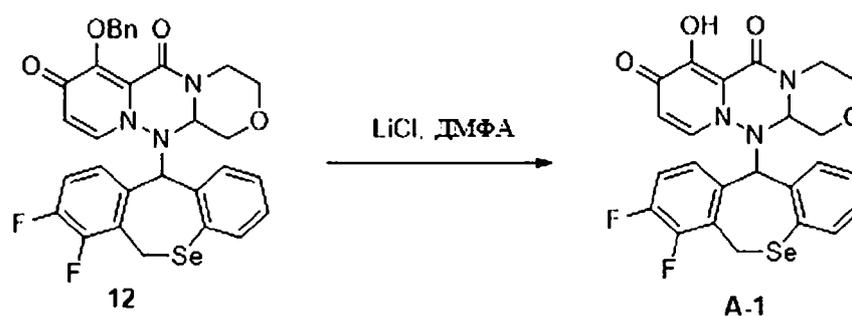
[0100] К раствору соединения 9 (200 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (триэтаноламин) (194 мг, 1,9 ммоль) при 0 °С, затем добавляли MsCl (111 мг, 0,96 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), промывали HCl (1 н., 10 мл×3), соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 10 (175 мг) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0101] Синтез 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (12)



[0102] К суспензии соединения 10 (130 мг, 0,397 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (82 мг, 0,596 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли неочищенное соединение 11 (232 мг, 0,596 ммоль, полученное способом, подобным описанному в JP5971830B1), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EA (30 мл), промывали водой и соевым раствором и концентрировали перед очисткой препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с получением соединения 12 (85 мг, выход 34,4 %) в виде желтого твердого вещества. MS Calcd: 621; MS Found: 622 ([M + H]⁺).

[0103] Синтез 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-1)



[0104] К раствору соединения 12 (50 мг, 0,08 ммоль) в NMP (н-метил-2-пирролидон) (1,5 мл) добавляли LiCl (34 мг, 0,8 ммоль) при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ с получением двух фракций А-1 (P1, 7 мг и P2, 7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Каждый из А-1-P1 и А-1-P2 представляет собой смесь двух диастереомеров.

[0105] А-1-P1: ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,31-7,22 (m, 2H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,08-6,06 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H). ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) [подвижная фаза: от 95 % воды (0,1 % ТФУ (трифторуксусная кислота)) и 5 % ацетонитрила до 5 % воды (0,1 % ТФУ) и 95 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 95 %, Rt = 3,604 мин; MC Calcd.: 531; MC Found: 532 ([M+1]⁺).

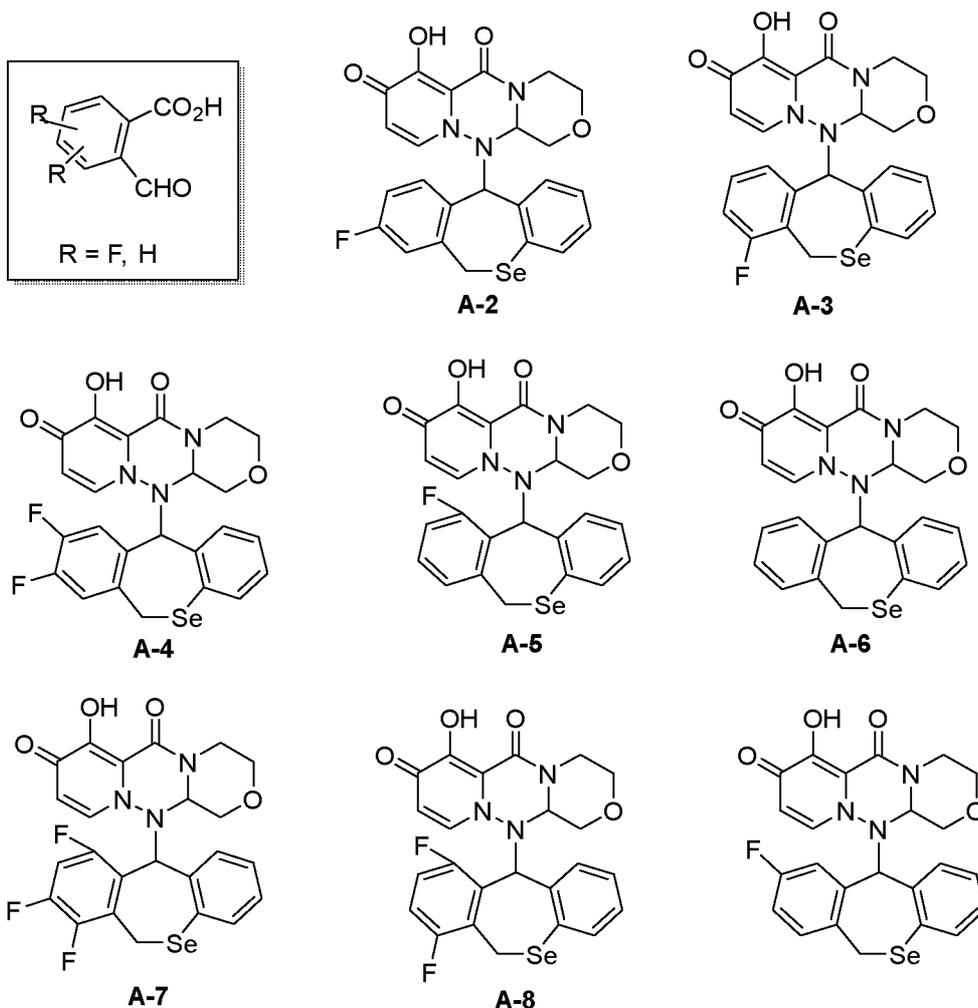
[0106] А-1-P2: ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,36-7,18 (m, 4H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,20-6,17 (d, J = 8 Гц, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 70 % воды (0,1 % ТФУ) и 30 % ацетонитрила до 30 % воды (0,1 % ТФУ) и 70 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 96 %, Rt = 3,276 мин; MC Calcd.: 531; MC Found: 532 ([M+1]⁺).

[0107] Смесь стереоизомеров (включая, например, пару энантиомеров или смесь диастереомеров) можно разделить любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь, хиральную ВЭЖХ. Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью ВЭЖХ, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут иметь последовательные метки (например, P1, P2 и т.д.), порядок которых подразумевает порядок, в котором изомеры элюировались из колонки ВЭЖХ. В этом примере, когда смесь А-1 разделяют с помощью ВЭЖХ, следует понимать, что смесь диастереомеров, элюирующаяся первой, помечена как «P1», а смесь диастереомеров, элюирующаяся второй, помечена как

«P2». Абсолютная стереохимия для «P1» и «P2» может быть получена известными способами.

Синтез соединений от A-2 до A-9

[0108] Соединения от A-2 до A-9 синтезируют аналогично A-1 из соответствующих исходных материалов, замещенных 2-формилбензойной кислотой.



[0109] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

8-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-ф][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-2),

7-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-ф][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-3),

8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-ф][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-4),

10-фтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-5),

6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-6),

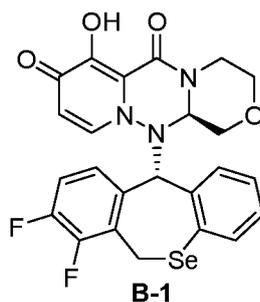
7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-7),

7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-8) и

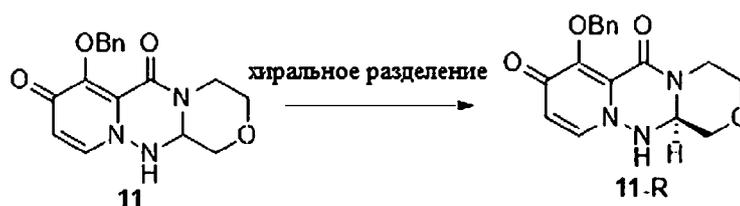
9-фтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (А-9).

Пример 2

Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-1)

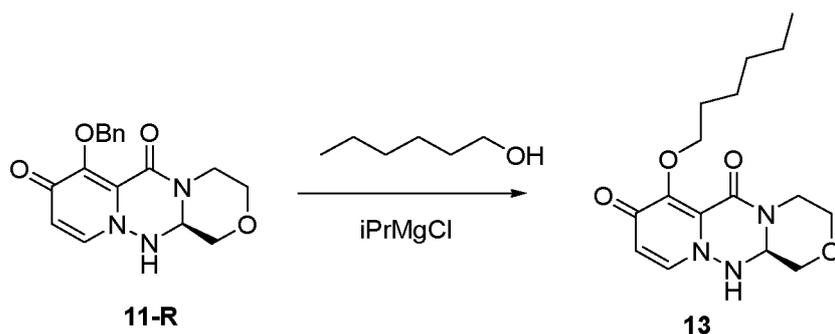


[0110] Синтез (R)-7-(бензилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (11-R)



[0111] Соединение 11 (7,0 г, 21,4 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ: 60-40 % CO₂, растворитель (MeOH), колонка (IA). Собирали пик 1, чтобы получить 11-R (3,2 г, выход 45,7 %).

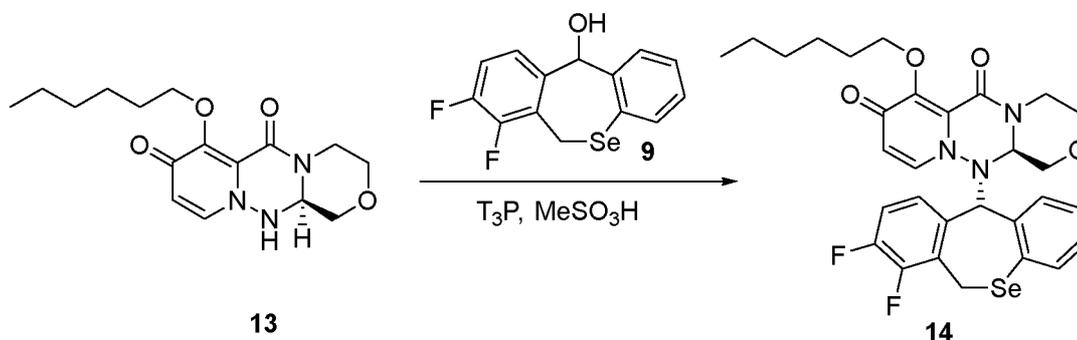
[0112] Синтез (R)-7-(гексилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (13)



[0113] К раствору гексан-1-ола (5,5 г, 55 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли *i*-PrMgCl (3,7 мл, 3,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Раствор добавляли к суспензии соединения 11-R (3,0 г, 9,17 ммоль) в гексан-1-оле (5,5 г, 55 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию гасили HCl (1 н.) до значения pH 7, экстрагировали EtOAc (20 мл×3) и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением соединения 13 (2,3 г, выход 78,2 %) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MC Calcd: 321; MC Found: 322 ($[M+H]^+$).

[0114] Приведенное выше описание синтеза соединения 13 из 11-R может быть катализировано другими реагентами, такими как соли Li или соли K, отличные от *i*-PrMgCl. Например, для превращения соединения 11-R в соединение 13 применяли LDA (диизопропиламид лития), алкиокси соли Li или соли K, LHMDS (бис(триметилсилил)амид лития) или KHMDS (бис(триметилсилил)амид калия).

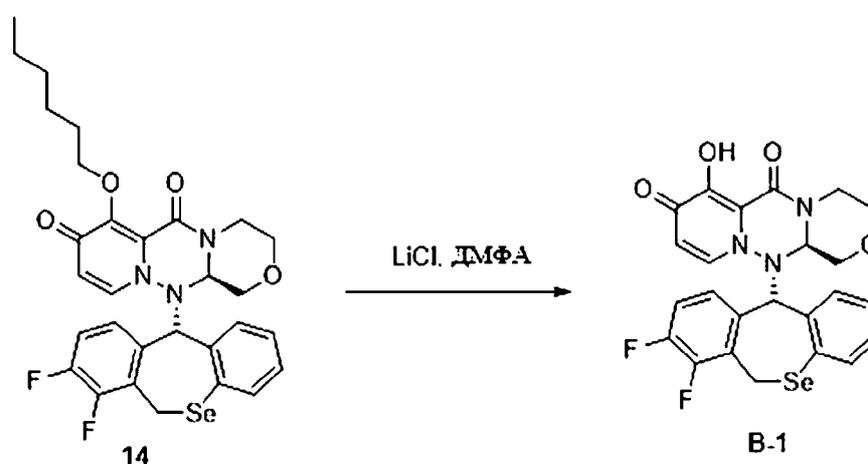
[0115] Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-(гексилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (14)



[0116] К суспензии соединения 13 (1,7 г, 5,29 ммоль) в ЕА (12 мл) добавляли гексан (3,5 мл), соединение 9 (1,65 г, 5,3 ммоль), T₃P (6,75 г, 10,6 ммоль), MeSO₃H (1,7 г, 17,7

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи, и ЖХ-МС показала, что большая часть соединения 13 превратилась в соединение 14. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ЕА (30 мл), добавляли 20% NaOH до значения pH более 8, экстрагировали ЕА, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения 14 (1,06 г, выход 32,6 %) в виде грязно-белого твердого вещества. МС Calcd: 615; МС Found: 616 ([M+H]⁺).

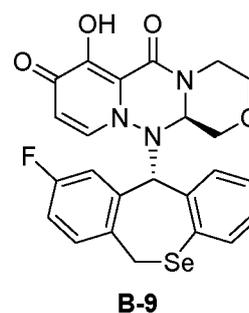
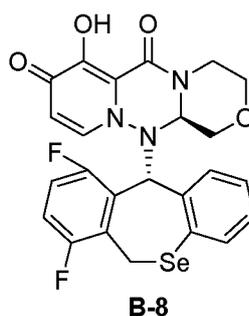
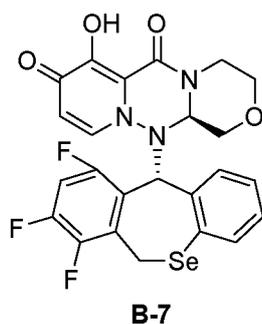
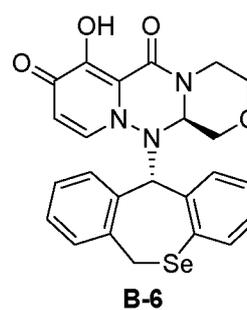
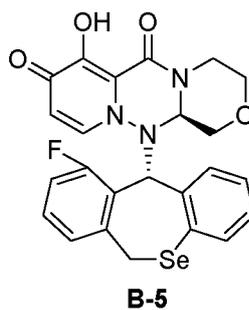
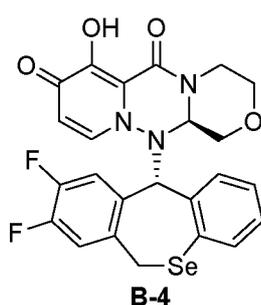
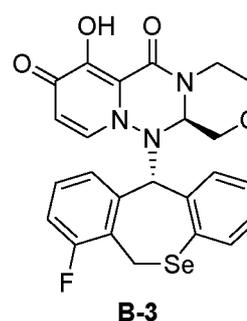
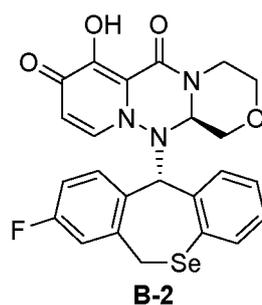
[0117] Синтез (R)-12-((S)-(7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-1)



[0118] К суспензии соединения 14 (1,06 г, 1,72 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли LiCl (724 мг, 17,2 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения B-1 (367 мг, 86,3 %) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,41-7,30 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61-5,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,31-5,27 (dd, J = 2 Гц и 12,4 Гц, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,13-4,10 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 80 % воды (0,1 % ТФУ) и 20 % ацетонитрила до 30 % воды (0,1 % ТФУ) и 70 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 98 %, Rt = 3,793 мин; МС Calcd.: 531; МС Found: 532 ([M+1]⁺).

Синтез соединений от B-2 до B-9

[0119] Соединения от B-2 до B-9 получают аналогично соединению B-1.



[0120] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(R)-12-((S)-8-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-2),

(R)-12-((S)-7-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-3),

(R)-12-((S)-8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-4),

(R)-12-((S)-10-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-5),

(R)-12-((S)-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-6),

(R)-12-((S)-7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-3,4,12,12а-

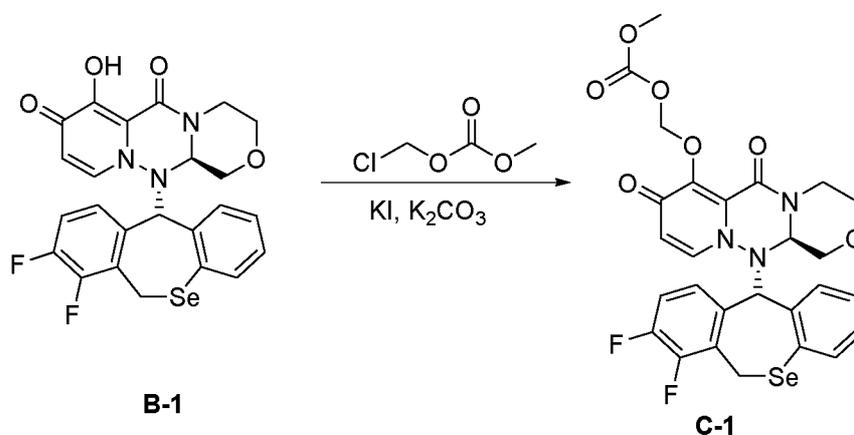
тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-7),

(R)-12-((S)-7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-8) и

(R)-12-((S)-9-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-9).

Пример 3

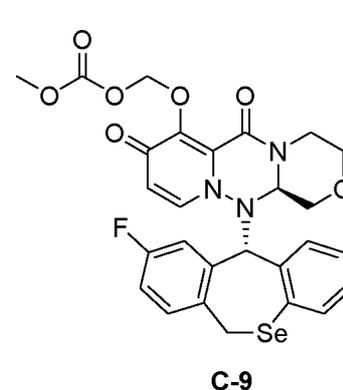
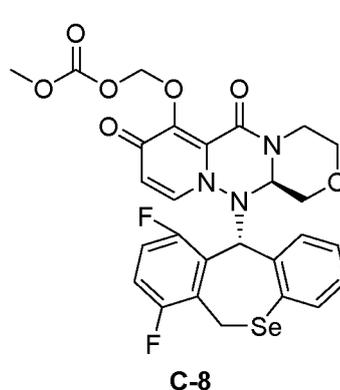
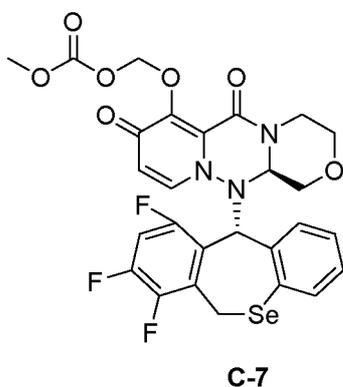
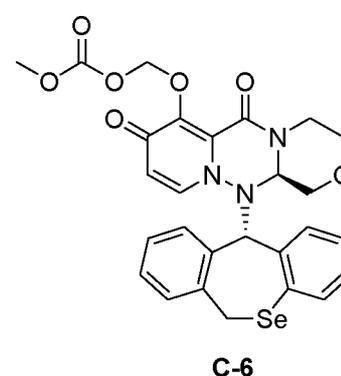
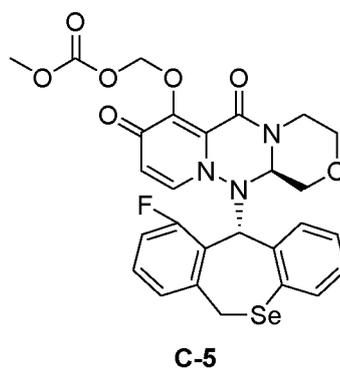
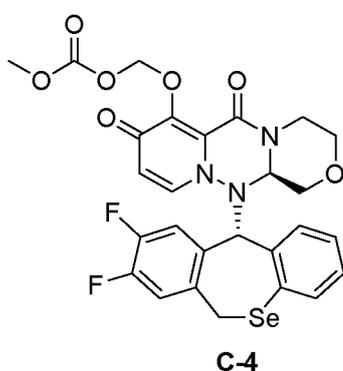
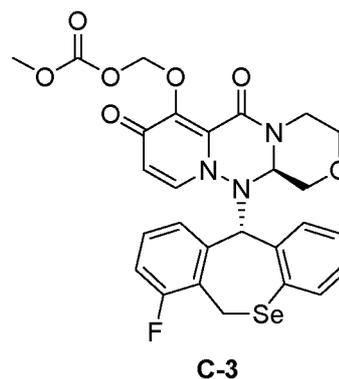
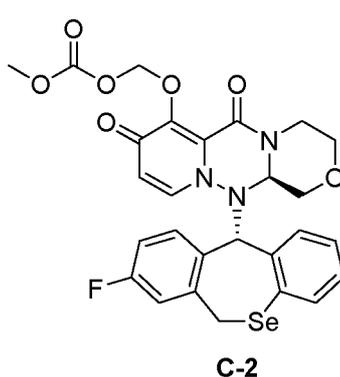
Синтез метил 2-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метокси)ацетата (С-1)



[0121] К суспензии соединения В-1 (400 мг, 0,75 ммоль) в ДМА (диметилацетамид) (10 мл) добавляли хлорметилметилкарбонат (187 мг, 1,5 ммоль), K_2CO_3 (210 мг, 1,5 ммоль), KI (125 мг, 0,75 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ЕА (20 мл), промывали водой, затем солевым раствором, очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения С-1 (237 мг, 50,8 %) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,36–7,34 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22–7,20 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,13–6,84 (m, 5H), 6,18–6,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,18–5,15 (dd, $J = 2,8$ Гц и 12,8 Гц, 1H), 4,65–4,60 (m, 2H), 4,08–3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81–3,77 (m, 1H), 3,58–3,42 (m, 2H), 3,01–2,93 (m, 1H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 70 % воды (0,1 % ТФУ) и 30 % ацетонитрила до 30 % воды (0,1 % ТФУ) и 70 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 97 %, $R_t = 3,424$ мин; МС Calcd.: 619; МС Found: 620 ($[M+1]^+$).

Синтез соединений от С-2 до С-9

[0122] Соединения от С-2 до С-9 получают аналогично соединению С-1.



[0123] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(((R)-12-((S)-8-фтор-6,11-дигидрибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метилкарбоната (C-2),

(((R)-12-((S)-7-фтор-6,11-дигидрибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метилкарбоната (C-3),

(((R)-12-((S)-8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-4),

(((R)-12-((S)-10-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-5),

(((R)-12-((S)-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-6),

(((R)-6,8-диоксо-12-((S)-7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-7),

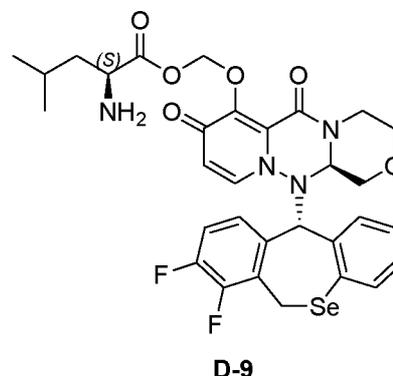
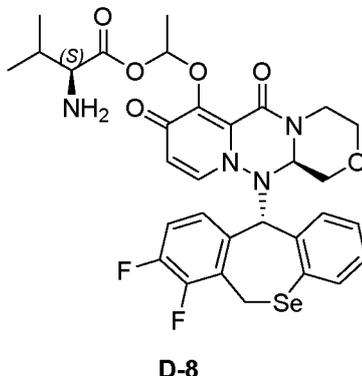
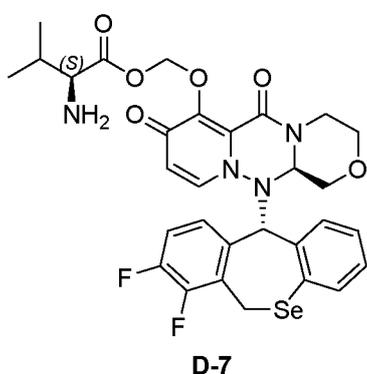
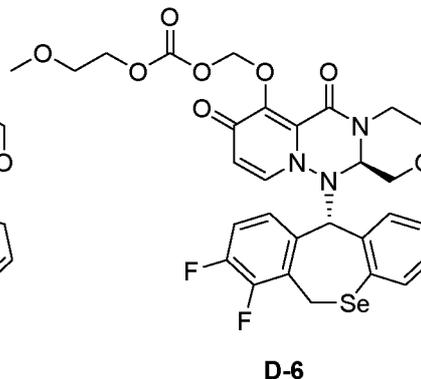
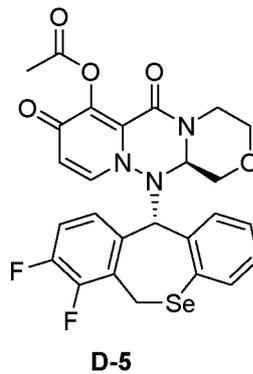
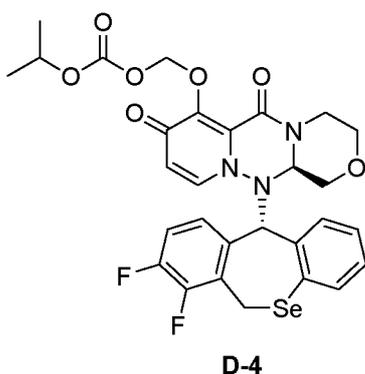
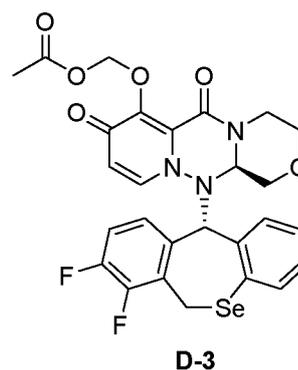
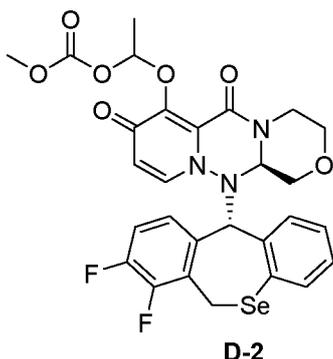
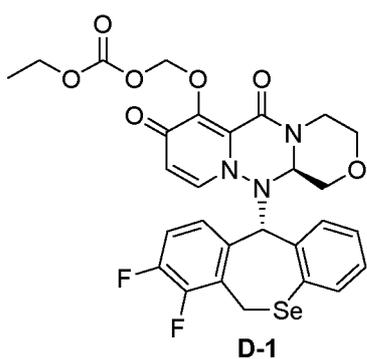
(((R)-12-((S)-7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-8) и

(((R)-12-((S)-9-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метилметилкарбоната (C-9).

Пример 4

Синтез соединений от D-1 до D-9

[0124] Соединения от D-1 до D-9 получают в соответствии со следующими условиями: к водной (1,0 мл) суспензии соединения В-1 (0,10 ммоль) и карбоната калия (138 мг, 0,22 ммоль) добавляют гидросульфат тетрабутиламмония (34 мг, 0,10 ммоль) и дихлорметан (0,5 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляют раствор соответствующего йодида (0,22 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и смесь дополнительно перемешивают в течение 2 часов. После этого к реакционному раствору добавляют воду, дихлорметановый слой отделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном один раз. Объединенные экстракты промывают солевым раствором и затем сушат над сульфатом натрия. Растворитель концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле.



[0125] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-ф][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил этилкарбоната (D-1),

1-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-ф][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил метилкарбоната (D-2),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил ацетата (D-3),

((*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил изопропил карбоната (D-4),

(*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил ацетата (D-5),

((*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил (2-метоксиэтил) карбоната (D-6),

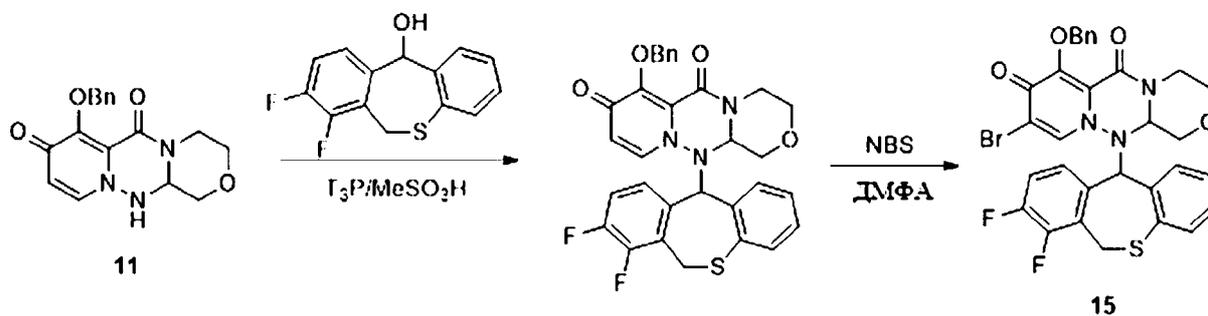
((*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-валината (D-7),

1-(((*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил L-валината (D-8) и

((*(R)*-12-((*(S)*)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-лейцината (D-9).

Пример 5

7-(бензилокси)-9-бром-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (15)



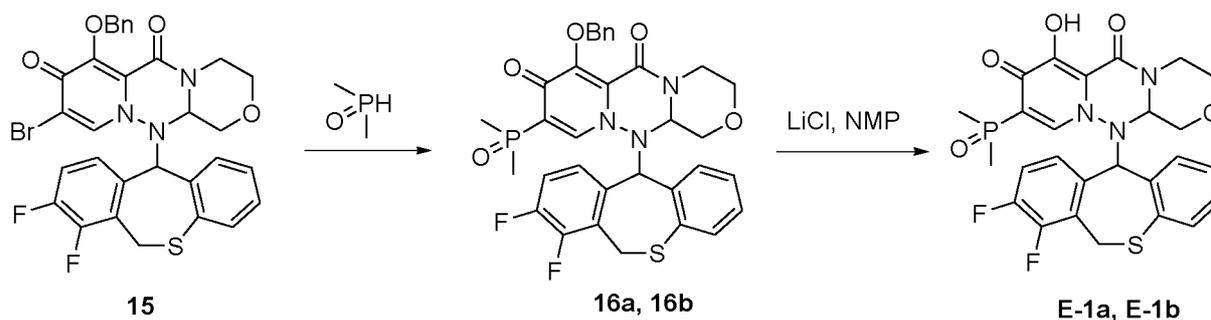
[0126] Стадия 1. К суспензии соединения 11 (150 мг, 0,458 ммоль) в ЕА (3,2 мл) добавляли гексан (1,25 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли Т₃Р (1,5 г, 2,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 30 мин, добавляли 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ол (175 мг, 0,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение ночи, добавляли MeSO₃H (80 мг, 0,83 ммоль), 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ол (178 мг, 0,67 ммоль) в ЕА (0,5 мл). Смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи, и ЖХ-МС показала, что большая часть соединения 11 исчезла. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ЕА (30 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток суспендировали в МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир) (10 мл) и ПЭ (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (205 мг, выход 78,1 %) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС Calcd: 573; МС Found: 574 (M + H⁺).

[0127] Стадия 2. К смеси 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (50 мг, 0,087 ммоль) в ССl₄ (10 мл) и ДМФА (0,2 мл) добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (31 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу удаляли растворителем и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 15 (20 мг, выход 35,3 %) в виде светло-желтого твердого вещества. При объединении с другой партией получают всего 65 мг соединения 15. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62–7,60 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,39–7,36 (m, 9H), 7,32–7,04 (m, 5H), 6,99–6,96 (m, 1H), 6,82–6,77 (m, 1H), 6,70–6,67 (m, 1H), 6,39–6,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,13–6,09 (m, 1H), 5,69–5,60 (m, 2H), 4,46–5,40 (m, 2H), 5,23–5,18 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,70–4,62 (m, 2H), 4,50–4,35 (m, 2H), 4,09–3,71 (m, 6H), 3,43–3,23 (m, 4H), 2,95–2,72 (m, 2H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 60 % воды (0,1 % ТФУ) и 40 % ацетонитрила до 50 % воды (0,1 % ТФУ) и 50 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 96 %, Rt = 3,385 мин; МС Calcd.: 651, 653; МС Found: 652, 654 (M+1⁺).

Пример 6

12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (E-1a и E-1b)



[0128] Стадия 1: 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-*c*]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (16а и 16b)

[0129] В пробирку добавляли раствор соединения 15 (46 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), Cs₂CO₃ (205 мг, 0,63 ммоль), диметилфосфиноксид (112 мг, 1,42 ммоль), KI (60 мг, 0,36 ммоль), Pd(OAc)₂ (24 мг, 0,107 ммоль) и ксантфос (88 мг, 0,152 ммоль), и смесь барботировали N₂ в течение 3 мин. Пробирку запечатывали, и смесь подвергали реакции в микроволновой печи при 95 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (10 мл), экстрагировали EA (10 мл×3), очищали препаративной ТСХ (тонкослойная хроматография) (ПЭ:EA=1:2) с получением соединения 16а (5 мг, выход 10,9 %) и соединения 16b (10 мг, выход 21,8 %) в виде желтого твердого вещества. MS Calcd: 649; MS Found: 650 ([M + H]⁺). В этом примере, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью ВЭЖХ, смесь, элюирующуюся первой, помечали как «16а», а смесь, элюирующуюся второй, помечали как «16b». Каждая из 16а и 16b представляет собой смесь двух диастереомеров.

[0130] Стадия 2: Синтез 12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-*c*]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (E-1а и E-1b)

[0131] К раствору соединения 16а (5 мг, 0,0077 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляли LiCl (7,2 мг, 0,17 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи и непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения E-1а (2,7 мг, выход 52,1 %) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 7,41–7,39 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,28–7,12 (m, 4H), 7,00–6,94 (m, 1H), 6,79–6,76 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,44–5,26 (dd, J = 2 Гц, 1H), 4,49–4,34 (m, 3H), 4,07–4,03 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,96–3,92 (dd, J = 2,8 Гц, 1H), 3,68–3,54 (m, 2H), 3,41–3,38 (m, 1H), 2,82–2,75 (m, 1H), 1,56–1,52 (d, J = 14,4 Гц, 3H), 1,40–1,36 (d, J = 14 Гц, 3H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 95 % воды (0,1 % ТФУ) и 5 %

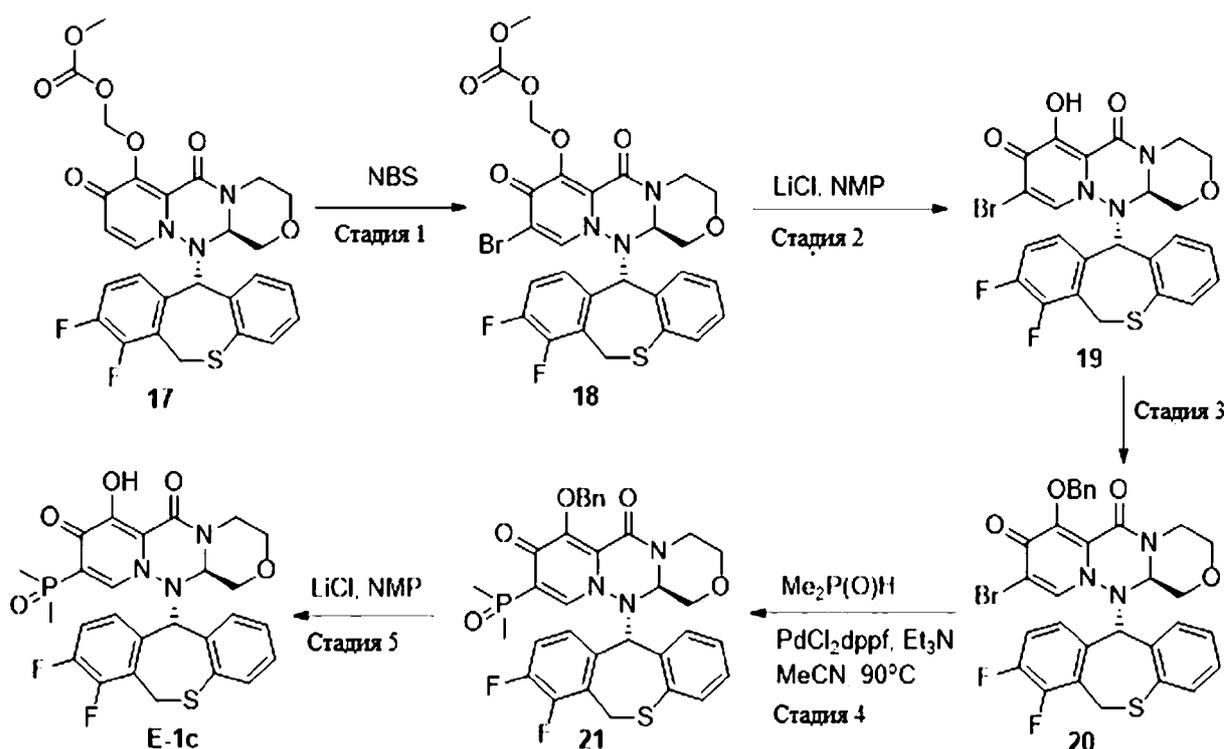
ацетонитрила до 5 % воды (0,1 % ТФУ) и 95 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 97 %, $R_t = 3,567$ мин; МС Calcd.: 559; МС Found: 560 ($[M+1]^+$).

[0132] К раствору соединения 16b (10 мг, 0,015 ммоль) в NMP (1,5 мл) добавляли LiCl (7,2 мг, 0,17 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи и непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения E-1b (4,4 мг, выход 43,6 %) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 7,73–7,70 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,33–7,19 (m, 4H), 6,93–6,86 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,51–5,47 (dd, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,72–4,63 (m, 3H), 4,16–4,13 (d, $J = 14$ Гц, 1H), 4,11–4,04 (m, 1H), 3,81–3,70 (m, 2H), 3,54–3,47 (m, 1H), 3,18–3,11 (m, 1H), 1,66–1,63 (d, $J = 14,4$ Гц, 3H), 1,46–1,42 (d, $J = 14$ Гц, 3H). МС Calcd: 559; МС Found: 560 ($[M + H]^+$). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 80 % воды (0,1 % ТФУ) и 20 % ацетонитрила до 30 % воды (0,1 % ТФУ) и 70 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 98 %, $R_t = 3,271$ мин; МС Calcd.: 559; МС Found: 560 ($[M+1]^+$).

[0133] Подобно 16a и 16b, каждый из E-1a и E-1b представляет собой смесь двух диастереомеров.

Пример 7

Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (E-1c)



[0134] Стадия 1. Синтез (((R)-9-бром-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метилкарбоната (18)

[0135] К раствору соединения 17 (6 г, 10,5 ммоль, коммерчески доступный) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (2,8 г, 15,7 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (120 мл), реакционную смесь фильтровали, полученный осадок промывали водой, сушили в вакууме с получением соединения 18 (7,1 г, выход 100 %) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MC Calcd: 649; MC Found: 650 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0136] Стадия 2. Синтез (R)-9-бром-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (19)

[0137] К суспензии соединения 18 (6,0 г, 9,2 ммоль) в NMP (36 мл) добавляли LiCl (3,8 г, 92 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного соединения 19

(5,2 г) в виде бледного твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS Calcd: 560; MS Found: 561 ($[M+H]^+$).

[0138] Стадия 3. Синтез (R)-7-(бензилокси)-9-бром-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (20)

[0139] К раствору соединения 19 (5,2 г, 9,2 ммоль) в ДМА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (2,54 г, 18,4 ммоль), KI (1,53 г, 9,2 ммоль), VnBr (3,15 г, 18,4 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), промывали водой, соевым раствором, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения 20 (4,9 г, 81,8 %) в виде светло-желтого твердого вещества. MS Calcd: 651; MS Found: 652 ($[M+H]^+$).

[0140] Стадия 4. Синтез (R)-7-(бензилокси)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (21)

[0141] К раствору соединения 20 (2,0 г, 3,07 ммоль) в MeCN (90 мл) добавляли диметилфосфиноксид (2,78 г, 35,6 ммоль), ТЭА (2,2 г, 21,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (500 мг), и реакционную смесь заполняли N₂ 3 раза. В атмосфере N₂ реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 часов. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали досуха и разбавляли водой, экстрагировали EA (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Полученную реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением соединения 21 (1,8 г, выход 90 %) в виде желтого твердого вещества. MS Calcd: 649; MS Found: 650 ($[M+H]^+$).

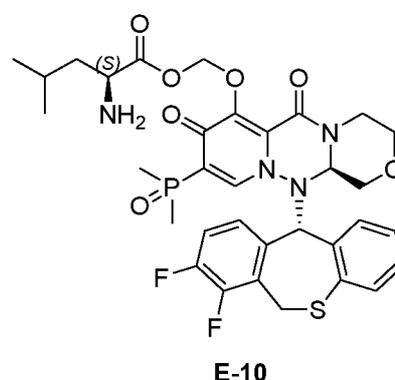
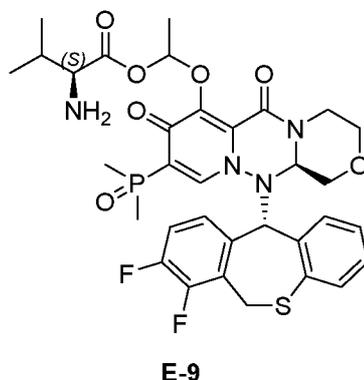
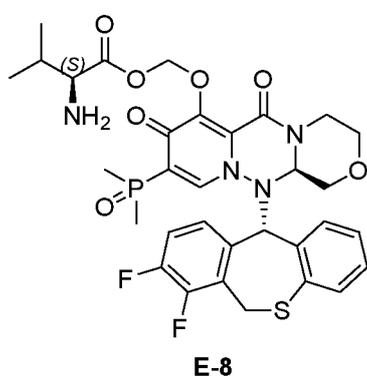
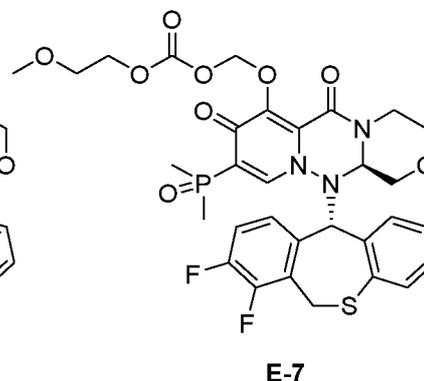
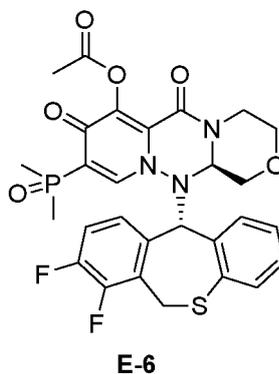
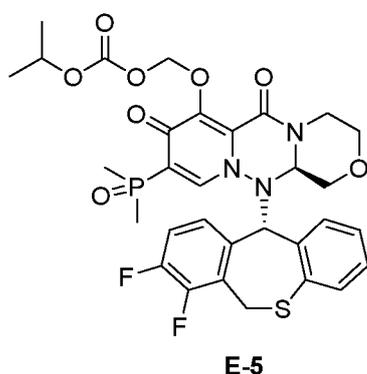
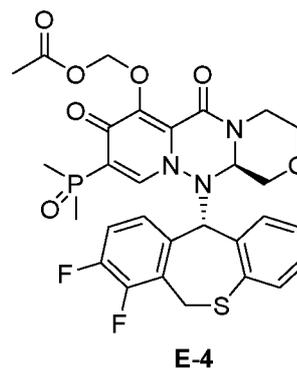
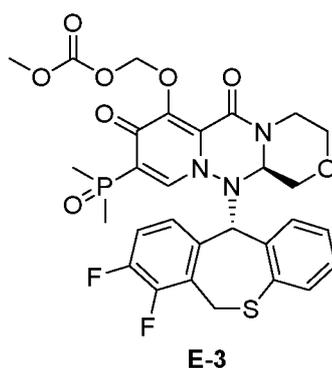
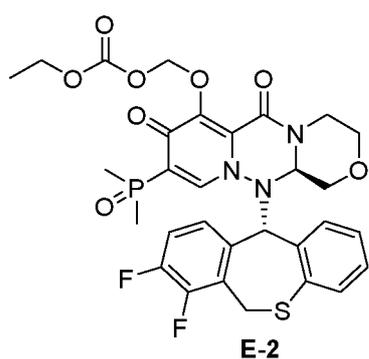
[0142] Стадия 5. Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (E-1c)

[0143] К суспензии соединения 21 (2 г, 3 ммоль) в NMP (7 мл) добавляли LiCl (1,3 г, 30 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения E-1c (1,1 г, 63,8 %) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,47–7,39 (m, 3H), 7,18–7,14 (m, 1H), 7,10–7,08 (m, 1H), 6,99–6,97 (m, 1H), 6,87–6,83 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,43–5,39 (dd, J = 2,4 Гц и 14 Гц, 1H), 4,59–4,55 (dd, J = 2,8 Гц и 10 Гц, 1H), 4,46–4,42 (m, 1H), 4,11–4,01 (m, 2H), 3,77–3,67 (m, 2H), 3,47–3,41 (m, 1H), 3,10–3,03 (m, 1H), 1,46–1,43 (d, J = 14,4 Гц, 3H), 1,23–1,19 (d, J = 14,4 Гц, 3H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 80 % воды (0,1 % ТФУ) и

20 % ацетонитрила до 30 % воды (0,1 % ТФУ) и 70 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 98 %, $R_t = 3,184$ мин; MC Calcd.: 559; MC Found: 560 ($[M+1]^+$).

Синтез соединений от E-2 до E-10

[0144] Соединения от E-2 до E-10 получают в соответствии со следующими условиями: к водной (1,0 мл) суспензии соединения E-1с (0,10 ммоль) и карбоната калия (138 мг, 0,22 ммоль) добавляют гидросульфат тетрабутиламмония (34 мг, 0,10 ммоль) и дихлорметан (0,5 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляют раствор соответствующего йодида (0,22 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и смесь дополнительно перемешивают в течение 2 часов. После этого к реакционному раствору добавляют воду, дихлорметановый слой отделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном один раз. Объединенные экстракты промывают солевым раствором и затем сушат над сульфатом натрия. Растворитель концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле.



[0145] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил этилкарбоната (E-2),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксаино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метилкарбоната (E-3),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродibenzo[b,e]тиепин-11-ил)-9-

(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил ацетата (E-4),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил изопропилкарбоната (E-5)

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил ацетата (E-6),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил (2-метоксиэтил)карбоната (E-7),

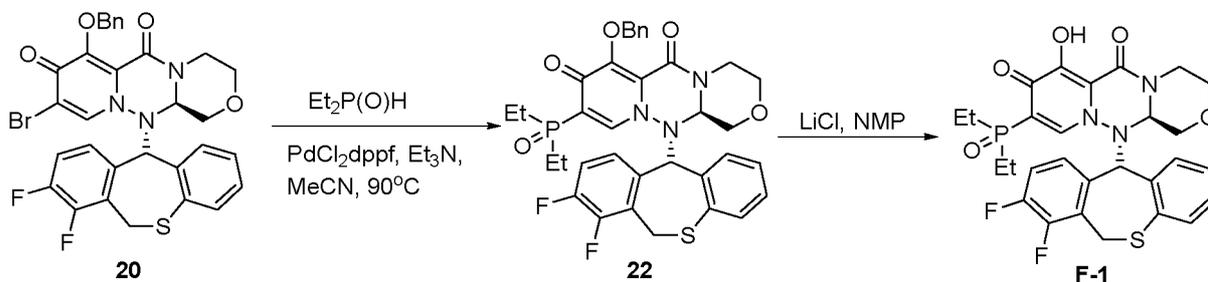
(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил L-валината (E-8),

1-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил L-валината (E-9) и

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)оксиметил L-лейцината (E-10).

Пример 8

Синтез (R)-9-(диэтилфосфорил)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (F-1)



[0146] Стадия 1: К раствору соединения 20 (200 мг, 0,307 ммоль) в MeCN (9 мл) добавляли диэтилфосфиноксид (390 мг, 3,68 ммоль), ТЭА (220 мг, 2,18 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (60 мг), заполненный N₂ 3 раза. В атмосфере N₂ реакционную смесь перемешивали при 90 °С

в течение 20 часов. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали досуха и разбавляли водой, экстрагировали EA (5 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением соединения 22 (150 мг, выход 72,1 %) в виде желтого твердого вещества. MS Calcd: 677; MS Found: 678 ([M+H]⁺).

[0147] Стадия 2: К суспензии соединения 22 (150 мг, 0,22 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли LiCl (93 мг, 2,2 ммоль), затем перемешивали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения F-1 (77 мг, 59,2 %) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,50–7,47 (d, J = 9,6 Гц, 3H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,11–7,08 (m, 2H), 7,03–7,02 (m, 1H), 6,88–6,84 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,39–5,35 (m, 1H), 4,59–4,55 (dd, J = 2,8 Гц и 9,6 Гц, 1H), 4,45–4,42 (m, 1H), 4,12–4,04 (m, 2H), 3,72–3,66 (m, 2H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,09–3,02 (m, 1H), 1,79–1,70 (m, 2H), 1,65–1,42 (m, 2H), 0,87–0,79 (m, 3H), 0,70–0,62 (m, 3H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 70 % воды (0,1 % ТФУ) и 30 % ацетонитрила до 40 % воды (0,1 % ТФУ) и 60 % ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 99 %, Rt = 2,864 мин; MS Calcd.: 587; MS Found: 588 ([M+1]⁺).

Биологические примеры

[0148] Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить следующими способами *in vitro* и *in vivo*.

Пример 9

[0149] Используя описанные в настоящем документе тестовые анализы, репрезентативные соединения по изобретению тестируют с помощью анализов *in vitro*.

Анализ ингибирования кэп-зависимой эндонуклеазы (СЕН) вируса гриппа

[0150] Приготовленный для анализа раствор буфера 2 (20 mM Трис (трис(гидроксиметил)аминометан), 150 mM NaCl, 2 mM MnCl₂, 10 mM β-меркаптоэтанол, 0,2% Triton-X100, pH 7,9), 6 x рабочий раствор соединения и 100 нМ рабочего раствора фермента СЕН РAn вируса гриппа (2X). Добавляли 9 мкл рабочего раствора фермента в каждую лунку 384-луночного планшета (Corning, 3676), затем добавляли 3 мкл 6 x рабочего раствора соединения в указанную лунку 384-луночного планшета, центрифугировали при 200 g, комнатной температуре в течение 60 с., затем инкубировали планшет при 25 °C в течение 20 мин. Результаты представлены в Таблице 1.

[0151] Следующие процедуры должны быть защищены от воздействия света:

Получали 600 нМ рабочего раствора оцДНК-субстрата РА гриппа_2 (3X).

Добавляли 6 мкл 3X рабочего раствора субстрата в каждую лунку 384-луночного планшета, чтобы начать реакцию при 37 °С, и инкубировали в течение 4 часов.

Собирали данные с помощью устройства для считывания микропланшетов Victor Nivo при Ex/Em = 485 нм/535 нм.

[0152] Анализ данных проводился следующим образом:

$$\text{Коэффициент } Z' = 1 - 3 \times (\text{SD}_{\text{Max}} + \text{SD}_{\text{Min}}) / (\text{Mean}_{\text{Max}} - \text{Mean}_{\text{Min}})$$

$$\text{CV}_{\text{Max}} = (\text{SD}_{\text{Max}} / \text{Mean}_{\text{Max}}) \times 100 \%$$

$$\text{CV}_{\text{Min}} = (\text{SD}_{\text{Min}} / \text{Mean}_{\text{Min}}) \times 100 \%$$

$$S/B = \text{Сингал} / \text{Фон}$$

Контроль растворителя (макс.): 0,1% ДМСО

Положительный контроль (мин.): 1000 нМ балоксавириновая кислота.

Уравнение для расчета значения IC₅₀:

$$Y = \text{Нижнее} + (\text{Верхнее} - \text{Нижнее}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$$

X: логарифмическое значение соединения; Y: % ингибирования

[0153] Как указано в таблице 1, репрезентативные соединения (за исключением пролекарства С-1) проявляли сильное ингибирующее действие в отношении кэп-зависимой эндонуклеазной активности.

Таблица 1. Ингибирующее действие в отношении ферментативной активности кэп-зависимой эндонуклеазы

Индекс	Соединение	IC ₅₀ CEN (нМ)
1	Балоксавириновая кислота	14
2	А-1-Р1	42
3	А-1-Р2	25
4	Е-1а	31
5	Е-1b	32
6	В-1	15
7	С-1	1548

Противовирусная активность in vitro

[0154] Клетки MDCK (клетки почек собак Мадин-Дарби) высевали в 96-луночные

планшеты с плотностью 15000 клеток/лунку и культивировали при 37 °С и 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день к клеткам добавляли серийно разведенные соединения и вирусы. Полученные культуры выдерживали при 35 °С или 37 °С и 5% CO₂ в течение дополнительных 5 дней до тех пор, пока инфекция вируса в вирусном контроле (клетки, инфицированные вирусом, без обработки соединением) не проявляла значительный цитопатический эффект (CPE). Противовирусную активность соединений рассчитывали на основе защиты от вирус-индуцированного CPE при каждой концентрации, нормализованной по вирусному контролю.

[0155] Цитотоксичность соединений оценивали в тех же условиях, но без инфекции вируса, параллельно. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью ССК8 в соответствии с руководством производителя.

[0156] Противовирусную активность и цитотоксичность соединений выражены в виде % ингибирования и % жизнеспособности соответственно и рассчитаны по формулам, приведенным ниже:

$$\text{Ингибирование (\%)} = (\text{Исходные данные}_{\text{CPD}} - \text{Средний}_{\text{VC}}) / (\text{Средний}_{\text{CC}} - \text{Средний}_{\text{VC}}) \times 100$$

$$\text{Жизнеспособность (\%)} = (\text{Исходные данные}_{\text{CPD}} - \text{Средний}_{\text{MC}}) / (\text{Средний}_{\text{CC}} - \text{Средний}_{\text{MC}}) \times 100$$

[0157] Исходные данные_{CPD} указывают значения для лунок, обработанных образцом; Средний_{VC}, Средний_{CC} и Средний_{MC} указывают средние значения для лунок с вирусным контролем, клеточным контролем (клетки без инфекции вируса или обработки соединением) и контрольной средой (только среда) соответственно.

[0158] Значения EC₅₀ и CC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism по уравнению «log(ингибитор) в зависимости от отклика -- переменный наклон». Данные приведены в Таблице 2. Репрезентативные соединения, в частности В-1, проявляли мощную противовирусную активность и небольшую цитотоксичность.

Таблица 2. Противовирусная активность и цитотоксичность *in vitro*

		В-1	Е-1с	F-1	Балоксавириновая кислота	Осельтамивириновая кислота
EC ₅₀ (нМ)	IFV A/PR/8/34 (H1N1)	1,1	68	более 100	0,73	более 100000
	IFV A/WSN/33 (H1N1)	0,32	58	57	0,44	более 100000

A/Weiss/43 (H1N1)	1,2	133	22	0,74	476
Резистентный к осельтамивиру A/Weiss/43 (H1N1)	1,1	254	881	1,0	более 100000
A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	0,37	129	125	0,66	231
A/Hongkong/8/68 (H3N2)	0,68	207	310	1,7	20
B/Florida/78/2015	25	более 1000	более 1000	16	8481
B/Lee/40	12	более 1000	более 1000	6,3	749
CC ₅₀ (мкМ)	13	более 100	более 100	12	более 100

Пример 10

Противовирусная активность *in vivo*

[0159] В этом исследовании использовали мышей Balb/c в возрасте 6-8 недель. Разбавитель для вируса гриппа PR/8/34 набирали пипеткой и инокулировали интраназально в количестве 1000 БОЕ (бляшкообразующая единица) в 50 мкл/животное после глубокого наркоза животных в день инокуляции (день 0). Растворы для дозирования В-1 готовили в смеси 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды в концентрации 0,5 мг/мл. Растворы для дозирования С-1 готовили в смеси 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды в концентрации 0,15 мг/мл и 0,5 мг/мл. Растворы для дозирования осельтамивира фосфата готовили в PBS X1 в концентрации 1 мг/мл. Носитель представлял собой раствор 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды. В-1, С-1, осельтамивира фосфат или носитель вводили перорально (РО) по схеме два раза в день (BID) (8/16 ч) с 1 по 7 день в дозе 10 мл/кг/день, при этом первую дозу вводили через 24 часа после инокуляции вируса. Массу тела и выживаемость животных непрерывно контролировали с 0 по 14 день. Животные, потерявшие более 35 % массы тела, подлежат эвтаназии и включаются в число умерших. Массу тела и выживаемость животных подвергали статистическому анализу для оценки эффективности *in vivo* В-1, С-1, осельтамивира фосфата и носителя в мышинной модели инфекции гриппа. Результаты суммированы на фигуре 1А и

фигуре 1В.

[0160] В группе, получавшей носитель, инфекция вируса гриппа PR/8/34 вызывала значительную потерю массы тела, и все мыши погибли на 8 день. Лечение С-1 приводило к значительному дозозависимому улучшению в отношении потери массы тела. Потеря массы тела при лечении С-1 в дозе 5 мг/кг была минимальной. Аналогичным образом, лечение В-1 в дозе 5 мг/кг также продемонстрировало мощную противовирусную эффективность с минимальной потерей массы тела. Все мыши в группах лечения В-1 и С-1 выжили на протяжении всего исследования. Лечение осельтамивиром не привело к существенному улучшению в отношении потери массы тела, и 60 % мышей погибли.

Пример 11

[0161] Проводили изучение метаболизма лекарственного средства и фармакокинетики репрезентативных соединений.

Стабильность микросом печени

[0162] Анализ микросом печени использовали для оценки метаболической стабильности А-1-Р2. А-1-Р2 в концентрации 1 мкМ инкубировали с микросомами печени 0,5 мг/мл в присутствии НАДФН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) и УДФГК (уридиндифосфатглюкуроновая кислота) в качестве кофакторов в течение 0, 15, 30, 45 и 60 минут. Инкубацию проводили при 37 °С с 5% CO₂ и насыщающей влажностью. Исчезновение соединения контролировали с помощью ЖХ/МС/МС, и $t_{1/2}$ и собственный клиренс рассчитывали по исчезновению соединения. В некоторых вариантах осуществления определенный $t_{1/2}$ и собственный клиренс А-1-Р2 у разных видов описаны в настоящем документе в Таблице 3.

Таблица 3. Стабильность микросом печени А-1-Р2

Вид	Период полувыведения $t_{1/2}$ (мин)	Собственный клиренс Cl_{int} , (мкл/мин/мг белка)
Человек	3655	2,2
Яванский макак	85	16
Собака	375	4,5
Крыса	173	8,3
Мыши	286	5,2

Фармакокинетика у крыс

[0163] В-1 вводили самцам крыс SD, которые не воздерживались от приема пищи (возраст 6-8 недель, 200-300 г, по 3 животных в каждой группе), внутривенно (IV) болюсно в дозе 0,25 мг/кг и перорально через зонд (PO) в дозе 3 мг/кг. С-1 вводили 3 самцам крыс SD, которые не воздерживались от приема пищи, перорально через зонд в дозе 3 мг/кг. Образцы крови (примерно 0,2 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (К₂ЭДТА) в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для PO введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 5 минут в центрифуге, охлаждаемой при 4 °С. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентрации В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (PhoenixTM, версия 8.0). Результаты ФК приведены в таблице 4. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у крыс составляет 14 %; и пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 составляет 30 %. Напротив, пероральная биодоступность балоксавира у крыс составляет 0,69 % после перорального введения балоксавира, и пероральная биодоступность балоксавира у крыс составляет 9,8-14,7 % после введения его пролекарства балоксавира марбоксил (документ NDA Балоксавир марбоксил).

Таблица 4. ФК-параметры у крыс SD

	Единицы измерения	В-1 IV 0,25 мг/кг n = 3	В-1 PO 3 мг/кг n = 3	С-1 PO 3 мг/кг n = 3
$t_{1/2}$	ч	4,0	3,1	3,5
T_{max} (время достижения максимальной концентрации)	ч		2,6	1,7
C_{max}	нг/мл		21	37
AUC_{last}	ч×нг/мл	84	123	280
AUC_{inf}	ч×нг/мл	92	149	289
F	%		14	30

Фармакокинетика у мышей

[0164] В-1 вводили самцам мышей CD-1 (возраст 4-6 недель, 20-30 г, по 3 животных в каждой группе) внутривенно (IV) болюсно в дозе 1 мг/кг и перорально через зонд (PO) в дозе 10 мг/кг. С-1 вводили 3 самцам мышей CD-1 перорально через зонд в дозе 10 мг/кг. Все животные имели свободный доступ к пище и воде до введения дозы. Образцы крови (примерно 0,03 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие гепарин натрия в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для PO введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 5 минут в центрифуге, охлаждаемой при 4 °С. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентраций В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (PhoenixTM, версия 8.0). Результаты ФК представлены в Таблице 5. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у мышей составляет 35 %; и пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 составляет 55 %.

Таблица 5. ФК-параметры у самцов мышей CD-1

	Единицы измерения	В-1 IV 1 мг/кг n = 3	В-1 PO 10 мг/кг n = 3	С-1 PO 10 мг/кг n = 3
T _{1/2}	ч	4,1	3,4	3,2
T _{max}	ч		5,3	1,7
C _{max}	нг/мл		165	330
AUC _{last}	ч×нг/мл	601	2129	2834
AUC _{inf}	ч×нг/мл	608	2147	2851
F	%		35	55

Фармакокинетика у обезьян

[0165] В-1 вводили самцам яванских макаков (возраст 2-5 лет, 2-5 кг, по 3 животных в каждой группе) внутривенно (IV) болюсно в дозе 0,25 мг/кг и перорально через зонд (PO) в дозе 1 мг/кг. Животные в группе IV введения имели свободный доступ к пище и воде (не воздерживались от приема пищи), а животные в группе PO введения воздерживались от

приема пищи в течение ночи перед введением дозы (воздерживались от приема пищи). С-1 вводили самцам яванских макаков (которые воздерживались или не воздерживались от приема пищи, по 3 в каждой группе) перорально через зонд в дозе 1 мг/кг. Образцы крови (примерно 0,5 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2 ЭДТА) в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы для PO введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 10 минут в центрифуге, охлаждаемой при 2-8 °С. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентрации В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (PhoenixTM, версия 6.1). Результаты ФК приведены в таблице 6. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у обезьян составляет 27 %. Пероральная биодоступность В-1 после перорального через зонд введения пролекарства С-1 составляет 57 % и 53 % для воздерживающихся и для не воздерживающихся от приема пищи, соответственно; и условия кормления не влияли на всасывание при пероральном введении С-1. С другой стороны, пероральная биодоступность балоксавира после введения его пролекарства балоксавира марбоксила в значительной степени зависела от условий кормления. Пероральная биодоступность балоксавира составляла 10,5-11,5 % и 50,6 %, соответственно, после перорального введения балоксавира марбоксила обезьянам, не воздерживающихся от приема пищи, и обезьянам, воздерживающихся от приема пищи (документ NDA Балоксавир марбоксил).

Таблица 6. ФК-параметры у яванских макаков

	Единицы измерения	В-1 IV 0,25 мг/кг n = 3	В-1 PO 1 мг/кг n = 3	С-1 PO 1 мг/кг n = 3	
				Воздержание от приема пищи	Отсутствие воздержания от приема пищи
$t_{1/2}$	ч	11	9,4	9,6	8,9
T_{max}	ч		3,3	2,0	2,0

C_{max}	нг/мл		267	52	54
AUC_{last}	ч×нг/мл	204	231	414	400
AUC_{inf}	ч×нг/мл	257	274	503	469
F	%		27	57	53

[0166] Включение атома селена привело к благоприятным фармакокинетическим и биологическим свойствам. Пероральная биодоступность В-1 составляла 14 % и 30 % соответственно после перорального введения крысам В-1 и С-1. Пероральная биодоступность В-1 и С-1 составляла 35 % и 55 % у мышей CD-1 соответственно. Пероральная биодоступность В-1 у обезьян составляла 27 % после перорального введения В-1. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 воздерживавшимся и не воздерживавшимся от приема пищи обезьянам составляла 57 % и 53 % соответственно; и условия кормления не влияли на всасывание при пероральном введении С-1. Кроме того, как В-1, так и С-1 продемонстрировали мощную противовирусную активность в мышинной модели вируса гриппа PR/8/34, как показано на Фигуре 1А и Фигуре 1В.

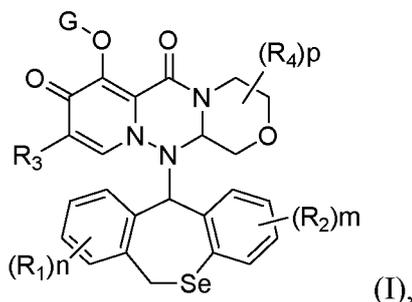
Пример 12

[0167] Исследование токсичности С-1 проводили на крысах Sprague Dawley (SD). С-1 в дозе 20, 100 и 500 мг/кг или носитель (0,5% мас./об. СМС-Na и 0,1% об./об. Tween-80 в деионизированной воде) вводили перорально через зонд крысам Sprague Dawley (7-9 недель, примерно 250-300 грамм для самцов и примерно 200-250 граммов для самок) один раз ежедневно в течение 7 дней. Использовали 8 самок и 8 самцов в каждой группе доз. Никаких токсических явлений, связанных с С-1 (включая аномальные клинические наблюдения, изменения массы тела, изменения в потреблении пищи и изменения макрпатологии) не наблюдалось при всех уровнях доз. С-1 хорошо переносился, и максимально переносимая доза (MTD) у крыс Sprague Dawley превышала 500 мг/кг/день.

[0168] Следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами осуществления и аспектами раскрытия, описанными выше, так как могут быть сделаны изменения конкретных вариантов осуществления и аспектов, которые все еще подпадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Все документы, которые цитируются или на которые делается ссылка в данном документе, явно включены посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где:

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, Me, CN и $P(O)Me_2$;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила, где любые два R_4 необязательно вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил;

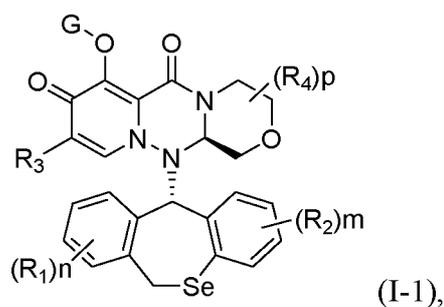
каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

G представляет собой H или выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, где

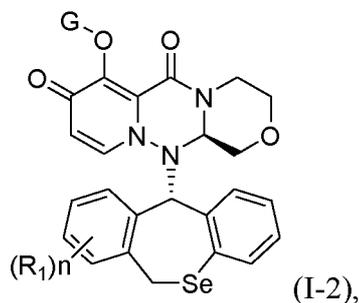
каждый R выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3-C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в качестве членов кольца, где указанные C_1-C_6 алкил, фенил, пиридил, C_3-C_6 циклоалкил и 4-6-членное гетероциклическое кольцо среди значений R независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_1-C_3 алкила, фенила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_3 галогеналкила и C_1-C_3 галогеналкокси; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение имеет формулу (I-1):



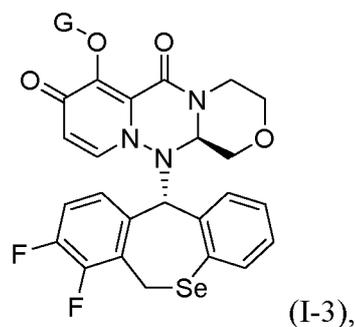
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение имеет формулу (I-2):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение имеет формулу (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

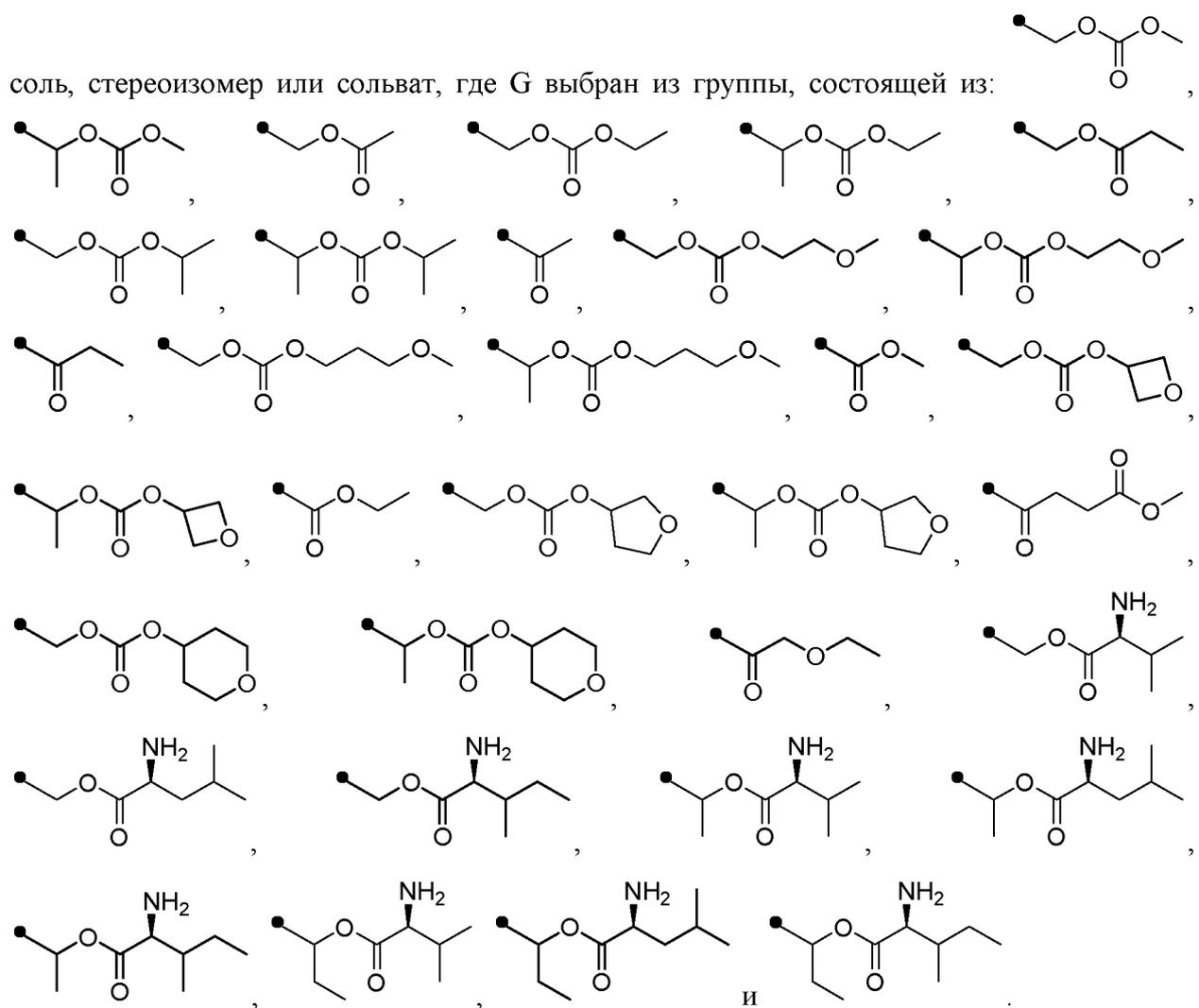
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-O-C(O)R, C(R')₂-O-C(O)OR и C(R')₂-O-C(O)NR.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из C(O)R, C(O)OR, C(R')₂-O-C(O)R и C(R')₂-O-C(O)OR.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из C(O)R, C(O)OR, CH₂-O-C(O)R и CH₂-O-C(O)OR, где каждый R независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, причем указанный C₁-C₆ алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из H, галогена, CN, OH и NH₂.

9. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая



10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R₃ выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, Me, CN и P(O)Me₂.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_3 представляет собой $P(O)Me_2$.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-1),

8-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-2),

7-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-3),

8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-4),

10-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-5),

6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-6),

7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-7),

7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-8),

9-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (A-9),

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-1),

(R)-12-((S)-8-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-2),

(R)-12-((S)-7-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-3),

(R)-12-((S)-8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-4),

(R)-12-((S)-10-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-5),

(R)-12-((S)-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-

тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-6),

(R)-12-((S)-7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-3,4,12,12a-

тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-7),

(R)-12-((S)-7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-

3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-8)

(R)-12-((S)-9-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-

3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-9),

((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-1),

((R)-12-((S)-8-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-2),

((R)-12-((S)-7-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-3),

((R)-12-((S)-8,9-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-4),

((R)-12-((S)-10-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-5),

((R)-12-((S)-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-

гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбоната (C-6),

((R)-6,8-диоксо-12-((S)-7,8,10-трифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-7),

((R)-12-((S)-7,10-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-8),

((R)-12-((S)-9-фтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)окси)метил метил карбоната (C-9),

((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-

3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил этил карбоната (D-1),

1-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил метил карбоната (D-2),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил ацетата (D-3),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил изопропил карбоната (D-4),

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил ацетата (D-5),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил (2-метоксиэтил) карбоната (D-6),

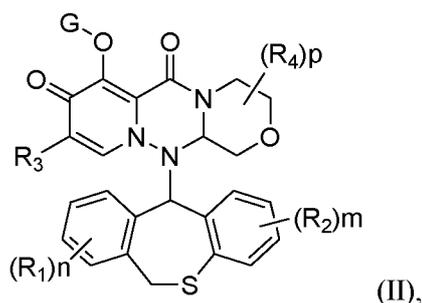
(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-валината (D-7),

1-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил L-валината (D-8) и

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-лейцината (D-9),

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

13. Соединение формулы (II),



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где:

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

каждый R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

R_3 представляет собой $P(O)Me_2$ или $P(O)Et_2$;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила, где любые два R_4 необязательно вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил;

каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

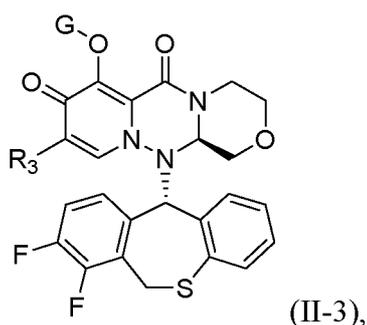
r представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

G представляет собой H или выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, где

каждый R выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, фенила, пиридила, C_3 - C_6 циклоалкила и 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, в качестве членов кольца, где указанные C_1 - C_6 алкил, фенил, пиридил, C_3 - C_6 циклоалкил и 4-6-членное гетероциклическое кольцо среди значений R независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_1 - C_3 алкил, фенил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 галогеналкокси; и

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение имеет формулу (II-3),



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

15. Соединение по п. 13 или п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G представляет собой H.

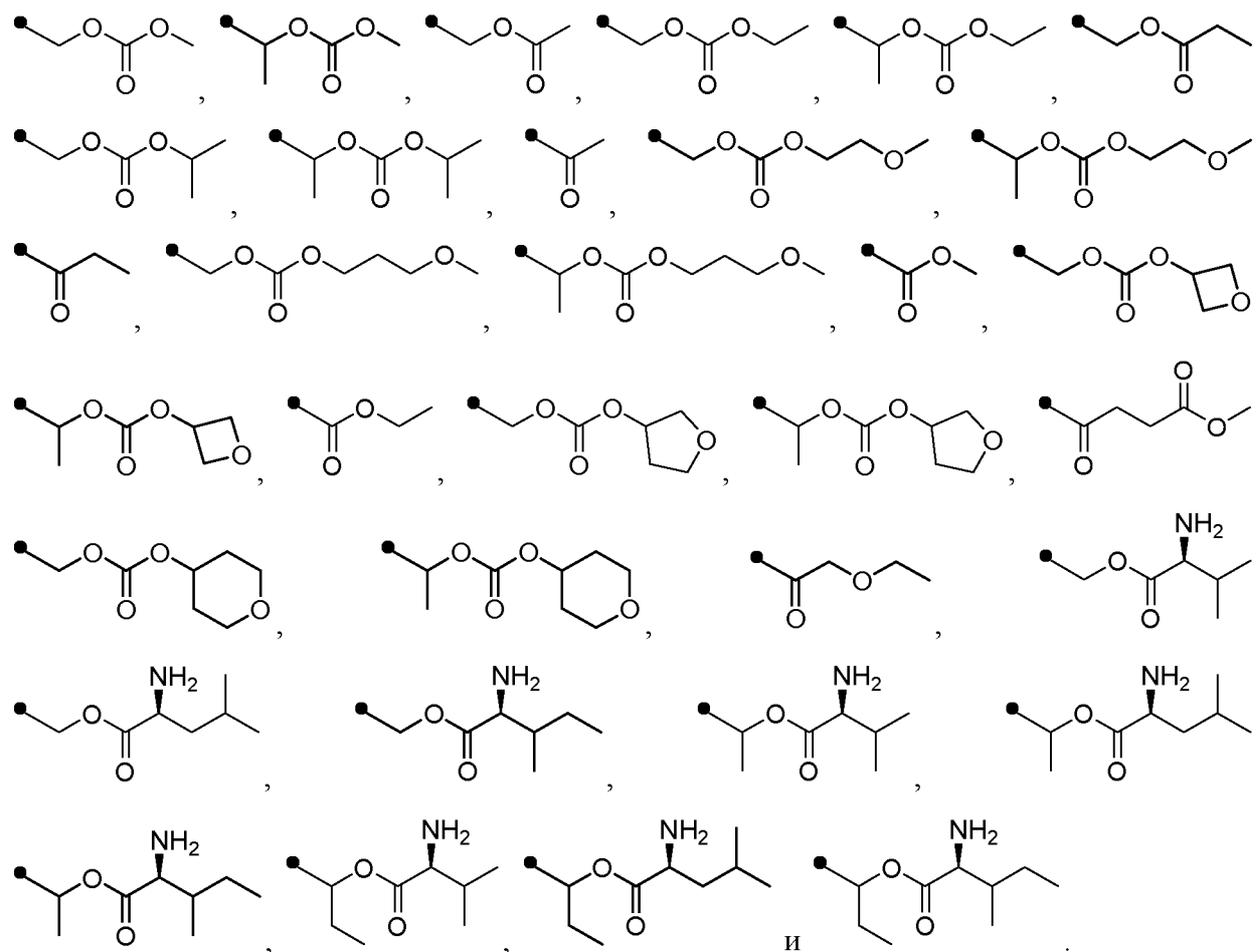
16. Соединение по п. 13 или п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$,

$C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$ и $C(R')_2-O-C(O)NR$.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(R')_2-O-C(O)R$ и $C(R')_2-O-C(O)OR$.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из $C(O)R$, $C(O)OR$, $CH_2-O-C(O)R$ и $CH_2-O-C(O)OR$, где каждый R независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, причем указанный C_1-C_6 алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из H, галогена, CN, OH и NH_2 .

19. Соединение по любому из пп. 13, 14 и 16-18 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G выбран из группы, состоящей из:



20. Соединение по любому из пп. 13-19 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_3 представляет собой $P(O)Me_2$.

21. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (E-1),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил этил карбоната (E-2),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбоната (E-3),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил ацетата (E-4),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил изопропил карбоната (E-5),

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил ацетата (E-6),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил (2-метоксиэтил) карбоната (E-7),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-валината (E-8),

1-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)этил L-валината (E-9),

(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-9-(диметилфосфорил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил L-лейцината (E-10) и

(R)-9-(диэтилфосфорил)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-

6,8-диона (F-1),

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

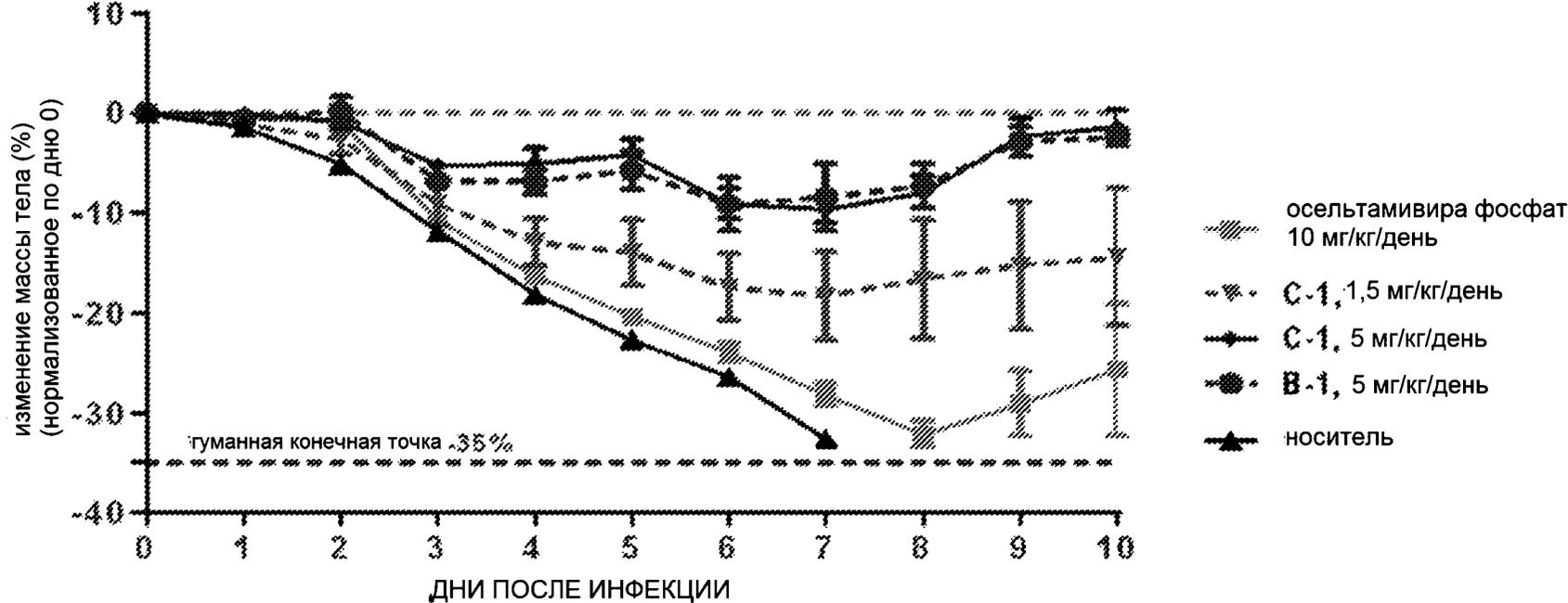
22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

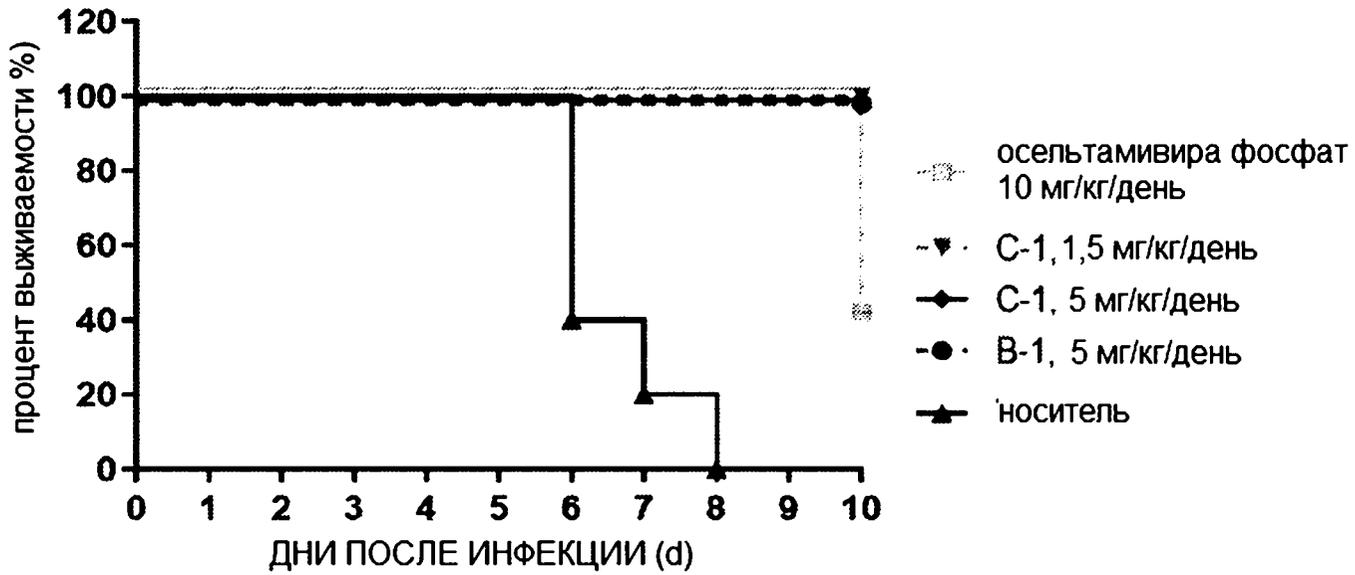
23. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата или фармацевтической композиции по п. 22.

24. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват или фармацевтическая композиция по п. 22 для применения в лечении гриппа.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата или фармацевтической композиции по п. 22 для изготовления лекарственного средства для применения в лечении гриппа.

ФИГУРА 1А





ФИГУРА 1В