

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044865**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01)
C07D 249/16 (2006.01)

(21) Номер заявки
202191001

(22) Дата подачи заявки
2019.12.03

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРЕНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

(31) **62/776,390**

(32) **2018.12.06**

(33) **US**

(43) **2021.08.16**

(86) **PCT/US2019/064223**

(87) **WO 2020/117794 2020.06.11**

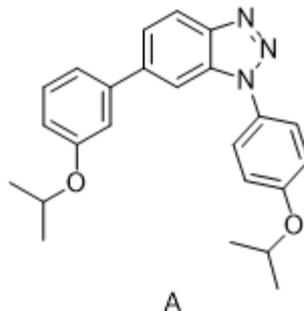
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРИСЕН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Браун Эрик, Гантла Видиасагар
Редди, Соколова Надежда, Плю
Майкл Бруно, Хенкел Грэгори,
Маккормак Кеннет (US)

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

(56) PUBCHEM. CID 117737344. 23 February 2016, pp. 1-10. Retrieved from the Internet <URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/117737344>>; page 2, formula WO-A2-2018013430 US-A1-20150023916

(57) Соединения, примером которых является соединение А, пригодны для лечения аренавирусных инфекций и вирусных инфекций, опосредованных гликопротеинами аренавируса.



B1

044865

044865
B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая патентная заявка является частичным продолжением и испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США с серийным номером 62/776390, поданной 6 декабря 2018 г., полное содержание которой во всех отношениях включено в настоящий документ посредством ссылки.

Заявление о праве на изобретение, сделанное в результате научно-исследовательских работ, финансируемых из федерального бюджета

Настоящее изобретение создано при государственной поддержке по гранту номер R44 AI12097, присужденному Национальным институтом здравоохранения США. Государство имеет определенные права на данное изобретение.

Ссылка на перечень последовательностей, таблицу или список компьютерных программ, представленных на компакт-диске

Не применимо

Область техники

Настоящее изобретение относится к применению гетероциклических соединений для ингибирования аренавирусной инфекции у людей, других млекопитающих или в культуре клеток, к способам лечения аренавирусной инфекции, такой как геморрагическая лихорадка Ласса, Боливии, Аргентины, Венесуэлы, Бразилии, Чапаре и Луйю, к способам ингибирования репликации аренавирусов, к способам уменьшения количества аренавирусов и к композициям, которые можно применять для таких способов.

Уровень техники

Arenaviridae составляют разнообразное семейство из 29 (и их количество увеличивается) оболочечных РНК-вирусов с отрицательной цепью. На основании серологических, генетических и географических данных, аренавирусы делят на две группы: вирусы Старого и Нового Света. Вирусы Старого Света встречаются в основном по всей Южной и Западной Африке и включают прототипный вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), а также вирусы Ласса (LASV), Луйю (LUVJ), Мопейя (MOPV), Иппи и Мобала (MOBV). И LASV, и LUVJ могут вызывать летальную геморрагическую лихорадку (HF), в то время как инфекция LCMV связана с асептическим менингитом. По оценкам, один только вирус Ласса (LASV) ежегодно вызывает более 300000 случаев заболевания в Западной Африке, из которых 15-20% госпитализированных пациентов умирают, а выжившие часто страдают от последствий, включая необратимое двустороннее повреждение слуха. Более крупный комплекс вирусов Нового Света, в основном встречающихся на южноамериканском континенте, разделен на 3 клады: А, В и С, причем важной является кллада В, поскольку многие вирусы в этой группе могут вызывать летальную HF. Вирусы HF клады В включают вирусы Хунин (JUNV), Мачупо (MACV), Гуанарито (GTOV), Сабиа (SABV) и Чапаре, а также вирусы, не относящиеся к HF, такие как Такарибе (TCRV) и Амапари (AMPV). Заражение человека происходит при контакте с экскрементами инфицированного грызуна или при вдыхании мельчайших частиц, загрязненных мочой или слюной грызунов (аэрозольная передача). Имеются также данные о передаче вируса от человека человеку в основном в госпитальных учреждениях (например, в больницах). Инкубационный период вируса составляет 1-2 недели, после чего следует лихорадка, общее недомогание, слабость, боль в горле, головная боль, кашель, диарея и рвота. Эти общие симптомы затрудняют дифференциальную диагностику аренавирусной инфекции. Прогноз является неблагоприятным по мере усугубления симптомов, включая плевральный выпот, отек лица, неврологические осложнения и кровотечение из поверхностей слизистых оболочек. Современное лечение аренавируса ограничивается применением рибавирина, который лишь частично эффективен при раннем введении и связан со значительными побочными эффектами. Несмотря на то, что была разработана вакцина против вируса Хунин, ее использование в основном ограничено наиболее подверженными риску группами сельскохозяйственных рабочих в Аргентине, и нет одобренных вакцин против каких-либо других аренавирусов. Несмотря на то, что профилактические вакцины весьма желательны, они не всегда могут быть эффективными мерами противодействия быстро возникающим, антигенно различным новым штаммам вирусов, и существующие стратегии разработки и производства вакцин не могут адекватно реагировать на разнообразное семейство существующих или возникающих аренавирусов. Таким образом, новые противовирусные препараты широкого спектра действия могут служить терапией первой линии и/или профилактикой не только для эндемичных регионов аренавирусной инфекции, но и в качестве защиты от потенциальных боевых биологических средств.

Аренавирусы состоят из нуклеокапсида (NP), окруженного оболочкой мембраны, и NP содержит два сегмента генома амбисмысловой РНК L и S, которые направляют синтез двух полипептидов. Сегмент L кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и небольшой белок Z Ring Finger. Сегмент S кодирует нуклеопротеин и предшественник гликопротеина GPC, который расщепляется протеазами хозяина и подвергается посттрансляционной модификации в зрелый комплекс, состоящий из гликопротеинов GP1 (связывает белок-хозяина на поверхности клетки), GP2 (направляет pH-зависимое слияние мембран и высвобождение геномного материала в цитоплазме) и стабильный сигнальный пептид (SSP1). Зрелый гликопротеиновый комплекс (GP, или называемый также гликопротеином) образуется в вирусной оболочке и отвечает за опосредование проникновения вируса. Аренавирусы Старого Света связыва-

ются с α -дистрогликаном хозяина, в то время как аренавирусы Нового Света связываются с рецептором трансферрина 1 для проникновения/эндоцитоза в клетки. После связывания с рецепторами клеточной поверхности вирус подвергается эндоцитозу и направляется к кислым поздним эндосомам, посредством чего GP2 опосредует pH-зависимое слияние мембран и высвобождение геномного материала в цитоплазму для репликации и транскрипции вируса. Таким образом, ингибиторы проникновения вируса (например, малые молекулы), которые нацелены на комплекс вирусного GP или факторы хозяина, представляют собой потенциальный терапевтический/профилактический подход к лечению пациентов, инфицированных аренавирусной инфекцией. Поскольку виды аренавируса HF классифицируются как BSL-4, необходимы альтернативные подходы для идентификации ингибиторов проникновения вируса. Для облегчения идентификации ингибиторов проникновения аренавируса можно экспрессировать комплекс GP аренавируса в непатогенных оболочечных вирусах BSL-2 для получения инфекционных псевдовирусов с единичным циклом, чьи вирусные функции проникновения определяются рассматриваемым гетерогенным гликопротеином. Одной системой вирусной экспрессии, которая может быть использована, является система вируса везикулярного стоматита (VSV), в которой белок оболочки VSV заменяют гликопротеином оболочки из другого вируса, например LASV, чтобы опосредовать проникновение вириона псевдотипа. Свойства проникновения в клетки и инфекционности вирусов VSV псевдотипа GP были продемонстрированы для множества вирусов, включая ВИЧ, гепатиты В и С, вирусы Эбола, Ласса, Ханта и другие [Ogino, M., et al. Use of vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing hantaan or seoul virus envelope proteins in a rapid and safe neutralization test. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* (2003) 10(1):154-60; Saha, M.N., et al. Formation of vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing surface proteins of hepatitis B virus. *J. Virol.* (2005) 79(19): 12566-74; Takada, A., et al. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997) 94:14764-69; Garbutt, M., et al. Properties of replication-competent vesicular stomatitis virus vectors expressing glycoproteins of filoviruses and arenaviruses. *J. Virol.* (2004) 78(10):5458-65]. Вышеупомянутые документы полностью включены в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Для мониторинга псевдовиральной инфекции репортерный ген, такой как зеленый флуоресцентный белок (GFP) или люцифераза, может быть встроен в геном псевдовirusа, а инфекционность вируса в линиях клеток млекопитающих (например, Vero или Hek293) можно контролировать способами оптического обнаружения (например, планшетридера) [Cote, M.; Misasi, J.; Ren, T.; Bruchez, A.; Lee, K.; Filone, C. M.; Hensley, L.; Li, Q.; Ory, D.; Chandran, K.; Cunningham, J., Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection, *Nature* (2011) 477: 344-348, Elshabrawy, H. A., et al. Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome Coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah Viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J. Virol.* (2014) 88: 4353-4365]. Вышеупомянутые документы полностью включены в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Таким образом, "псевдовirusы" можно использовать для скрининга библиотек химических соединений для выявления ингибиторов проникновения аренавирусов в клетки, избегая при этом осложнений при работе с высокопатогенными агентами BSL-4.

Введение дейтерия (D) в молекулы лекарств является привлекательной стратегией, которая может помочь улучшить метаболизм, фармакокинетику и токсичность лекарства. Дейтерий представляет собой стабильный, нетоксичный, нерадиоактивный изотоп водорода. Благодаря большей атомной массе дейтерий образует более прочную связь с углеродом, чем водород, что значительно затрудняет разрыв связи углерод-дейтерий. В случаях, когда разрыв углерод-водородной связи является частично или полностью лимитирующей стадией в метаболизме лекарственного средства, опосредованном цитохромом P450, замена атома(ов) водорода дейтерием может замедлить скорость метаболизма, что приводит к увеличению периода полувыведения, улучшению переносимости, улучшению эффективности и схемы введения доз, уменьшению побочных эффектов и снижению токсичности [Foster, A.B. Deuterium isotope effects in studies of drug metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* (1984) 5:524-527; Anderson, K.E.; Stamler, D.; Davis, M.D., et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry* (2017) 4:595-604; Harbeson, S.; Morgan, A.; Liu, J., et al. Altering metabolic profiles of drugs by precision deuteration 2: discovery of a deuterated analog of ivacaftor with differentiated pharmacokinetics for clinical development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2017) 362:359-367; Malmlof, T.; Feltmann, K.; Konradsson-Geuken, A., et al. Deuterium-substituted D-DOPA displays increased behavioral potency and dopamine output in an animal model of Parkinson's disease: comparison with the effects produced by L-DOPA and an MAO-B inhibitor. *J. Neural. Transm. (Вена)* (2015) 122:259-272; Mutlib, A. E.; Gerson, R. J.; Meunier, P. C., et al. The Species-Dependent Metabolism of Efavirenz Produces a Nephrotoxic Glutathione Conjugate in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2000) 169:102-113]. Вышеупомянутые документы полностью включены в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Однако в некоторых случаях водород-дейтериевый обмен может привести к перенаправлению участков метаболизма ("метаболическое переключение") [Horning, M. G., et al. Metabolic switching of drug pathways as a consequence of drug substitution. *Proceedings of the Second International Conference on Stable Isotopes* (Klein, E. R. and Klein, P. D. ред.) (1976) 41-54; Miwa, G. T.; Lu, A. Y. H. Kinetic isotope effects and 'metabolic switching' in cytochrome P450-catalyzed reactions. *Bioessays* (1987) 7:215-219]. Вышеупомянутые документы полностью включены в настоящий документ посредством

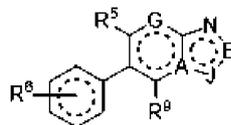
ссылки во всех отношениях. В то же время дейтерий и водород по существу имеют одинаковый размер, и в большинстве случаев не ожидается, что дейтерирование лекарственного средства повлияет на биохимическую активность или селективность дейтерированного лекарственного соединения в отношении биологической мишени по сравнению с его недейтерированным аналогом. Влияние модификации дейтерием на метаболические и фармакокинетические свойства лекарственного средства невозможно предсказать, даже если атомы дейтерия включены в известные участки метаболизма. Определить влияние включения дейтерия на свойства абсорбции, распределения, метаболизма, выведения и/или токсичности (ADMET) можно только путем получения и тестирования реального дейтерированного соединения.

В настоящем изобретении описанные ингибиторы проникновения были идентифицированы с использованием скрининга псевдовируса аренавируса GP, и выбранные соединения были протестированы против нативного не-HF вируса TCRV для подтверждения активности против репликативного аренавируса. Затем выбранные лучшие соединения тестировали против нативного LASV для подтверждения активности против нативных высокопатогенных аренавирусов человека (HF), и оценивали исходные победные лекарству свойства.

Краткое описание сущности изобретения

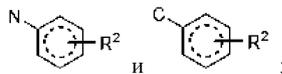
Настоящее изобретение относится к применению гетероциклических соединений для ингибирования аренавирусной инфекции у людей, других млекопитающих или в культуре клеток, к способам лечения аренавирусной инфекции, такой как геморрагическая лихорадка Ласса, Боливии, Аргентины, Венесуэлы, Бразилии, Чапаре и Луйо, к способам ингибирования репликации аренавирусов, к способам уменьшения количества аренавирусов и к композициям, которые можно применять для таких способов.

В одном варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I



I

или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где А независимо выбран из С и N; G независимо выбран из CH, CD и N; E независимо выбран из CH, CD и N; J независимо выбран из



R^2 независимо выбран из H, D, $-OR^3$, $-R^4$, $-NHR^{10}$, $-CONHR^{10}$;

R^3 независимо выбран из H, D, C_1-C_6 -алкила, C_2-C_6 -алкенила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_2-C_9) циклогетероалкила, $-NHC(O)R^4$, $-C(O)NHR^{10}$ и $-C(O)R^{10}$, причем каждый C_1-C_6 -алкил необязательно замещен D, галогеном, $-OH$, $-OR^4$, $-NHR^{10}$;

R^4 независимо выбран из C_1-C_6 -алкила и (C_2-C_9) циклогетероалкила, необязательно замещенного D, галогеном, $-OH$, $-OR^{10}$ и NHR^{10} ;

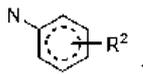
R^5 независимо выбран из H, D, C_1-C_6 -алкила, C_2-C_6 -алкенила, C_2-C_6 -алкинила, галогена, $-OR^3$, $-CO_2R^{10}$, $-NHC(O)R^4$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHR^{10}$, $-CH_2NHR^{10}$, $-CN$, $-CR^4$ и $-C(O)R^{10}$, причем каждый C_1-C_6 -алкил необязательно замещен D;

R^6 независимо выбран из H, D, галогена, $-OR^3$ и R^4 ;

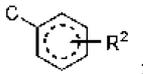
R^9 независимо выбран из H, D, галогена, C_1-C_6 -алкила и $-OR^{10}$;

R^{10} независимо выбран из H, D, $-OH$, C_1-C_6 -алкила и C_2-C_6 -алкенила;

и если E представляет собой N, CH или CD, то A представляет собой C, G представляет собой CH или CD и J представляет собой

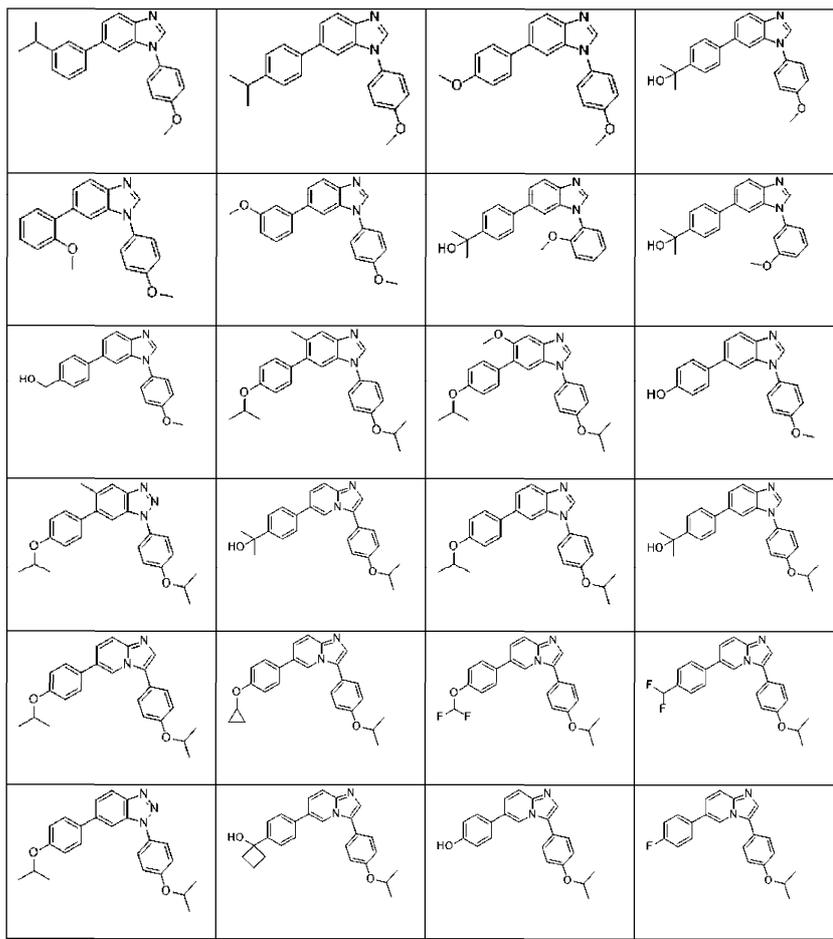


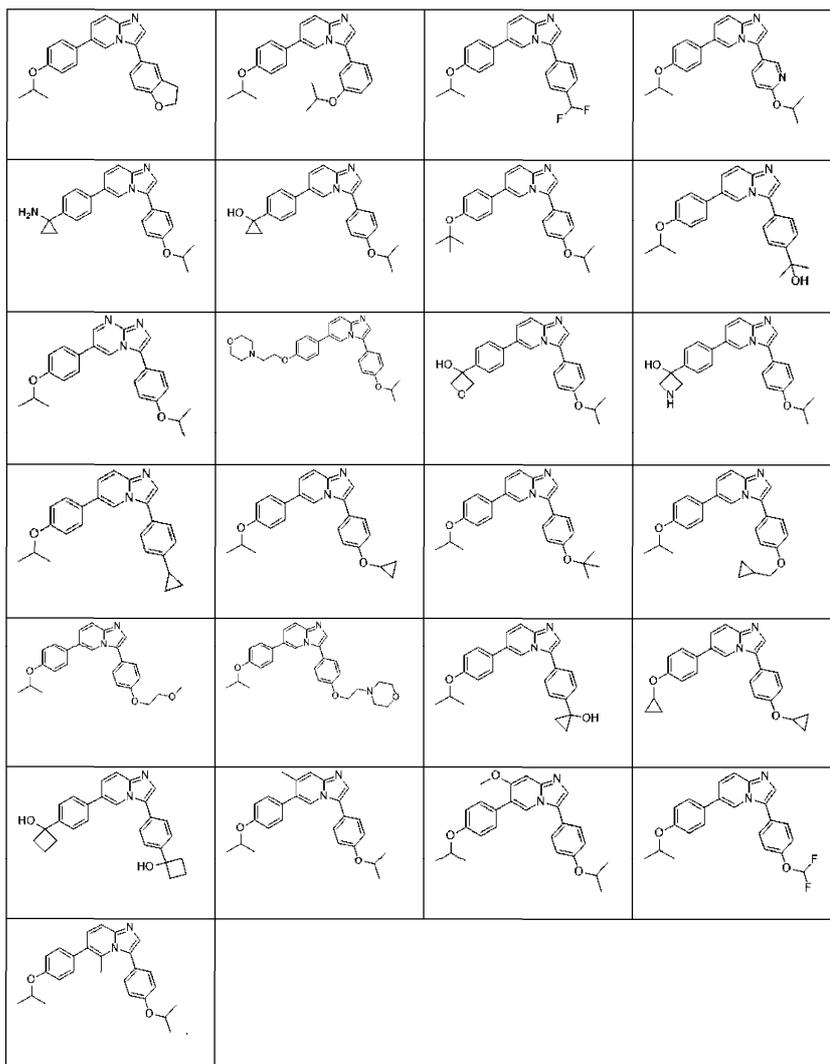
и если A представляет собой N, то J представляет собой



при условии, что исключены следующие соединения:

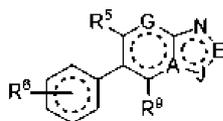
044865





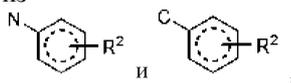
Подробное описание изобретения

В одном варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I



I

или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A независимо выбран из C и N; G независимо выбран из CH, CD и N; E независимо выбран из CH, CD и N; J независимо выбран из



R^2 независимо выбран из H, D, $-OR^3$, $-R^4$, $-NHR^{10}$, $-CONHR^{10}$;

R^3 независимо выбран из H, D, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, $(C_3$ - $C_{10})$ циклоалкила, $(C_2$ - $C_9)$ циклогетероалкила, $-NHC(O)R^4$, $-C(O)NHR^{10}$ и $-C(O)R^{10}$, причем каждый C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен D, галогеном, $-OH$, $-OR^4$, $-NHR^{10}$;

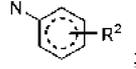
R^4 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и $(C_2$ - $C_9)$ циклогетероалкила, необязательно замещенного D, галогеном, $-OH$, $-OR^{10}$ и NHR^{10} ;

R^5 независимо выбран из H, D, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, $-OR^3$, $-CO_2R^{10}$, $-NHC(O)R^4$, $-C(O)NHR^{10}$, $-NHR^{10}$, $-CH_2NHR^{10}$, $-CN$, $-CR^4$ и $-C(O)R^{10}$, причем каждый C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен D;

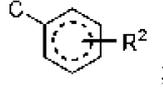
R^6 независимо выбран из H, D, галогена, $-OR^3$ и R^4 ;

R^9 независимо выбран из H, D, галогена, $-OR^{10}$ и C_1 - C_6 -алкила;

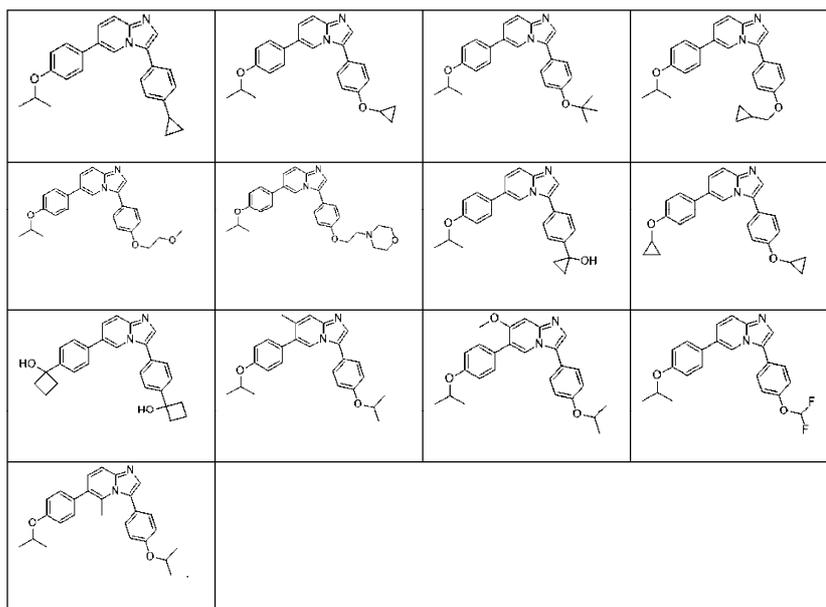
R^{10} независимо выбран из H, D, -OH, C_1 - C_6 -алкила и C_2 - C_6 -алкенила;
и если E представляет собой N, CH или CD, то A представляет собой C, G представляет собой CH
или CD и J представляет собой



и если A представляет собой N, то J представляет собой

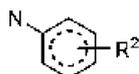


при условии, что исключены следующие соединения:

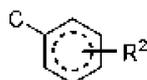


В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где

J представляет собой



В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой



В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где E представляет собой CH или CD.

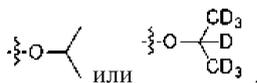
В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где E, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где A представляет собой S.

В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где E, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где A представляет собой N.

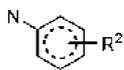
В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой



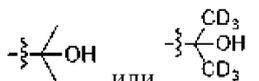
и R⁶ представляет собой



В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой



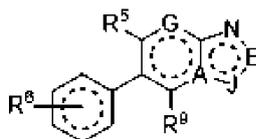
и R⁶ представляет собой



В другом варианте реализации предложенный способ включает введение людям, другим млекопитающим, в культуру клеток или биологический образец фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из группы соединений, описанных в примерах A1 - A3, B4 - B9, C10 - C26, D27 - D29 и E30, с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или средой.

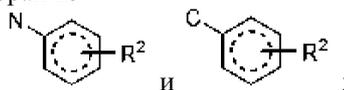
В другом варианте реализации предложенный способ включает введение фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из структурной формулы I, или соединения, представленное выше, с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или средой, с дополнительным терапевтически эффективным количеством терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из рибавирина, ингибиторов полимеразы, фавипиравира, триазавирина, малых интерферирующих РНК (миРНК), вакцин, моноклональных антител, иммуномодуляторов и других ингибиторов аренавируса.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I



I

или их фармацевтически приемлемым солям и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A независимо выбран из C и N; G независимо выбран из CH, CD и N; E независимо выбран из CH, CD и N; J независимо выбран из



R² независимо выбран из H, D, -OR³, -R⁴, -NHR¹⁰, -CONHR¹⁰;
R³ независимо выбран из H, D, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, (C₂-C₉) циклогетероалкила, -NHC(O)R⁴, -C(O)NHR¹⁰ и -C(O)R¹⁰, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен D, галогеном, -OH, -OR⁴, -NHR¹⁰;

R⁴ независимо выбран из C₁-C₆-алкила и (C₂-C₉) циклогетероалкила, необязательно замещенного D, галогеном, -OH, -OR¹⁰ и NHR¹⁰;

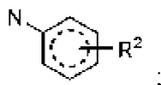
R⁵ независимо выбран из H, D, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, -OR³, -CO₂R¹⁰, -NHC(O)R⁴, -C(O)NHR¹⁰, -NHR¹⁰, -CH₂NHR¹⁰, -CN, -CR⁴ и -C(O)R¹⁰, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен D;

R⁶ независимо выбран из H, D, галогена, -OR³ и R⁴;

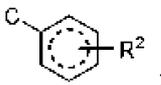
R⁹ независимо выбран из H, D, галогена, -OR¹⁰ и C₁-C₆-алкила;

R¹⁰ независимо выбран из H, D, -OH, C₁-C₆-алкила и C₂-C₆-алкенила;

и если E представляет собой N, CH или CD, то A представляет собой C, G представляет собой CH или CD и J представляет собой

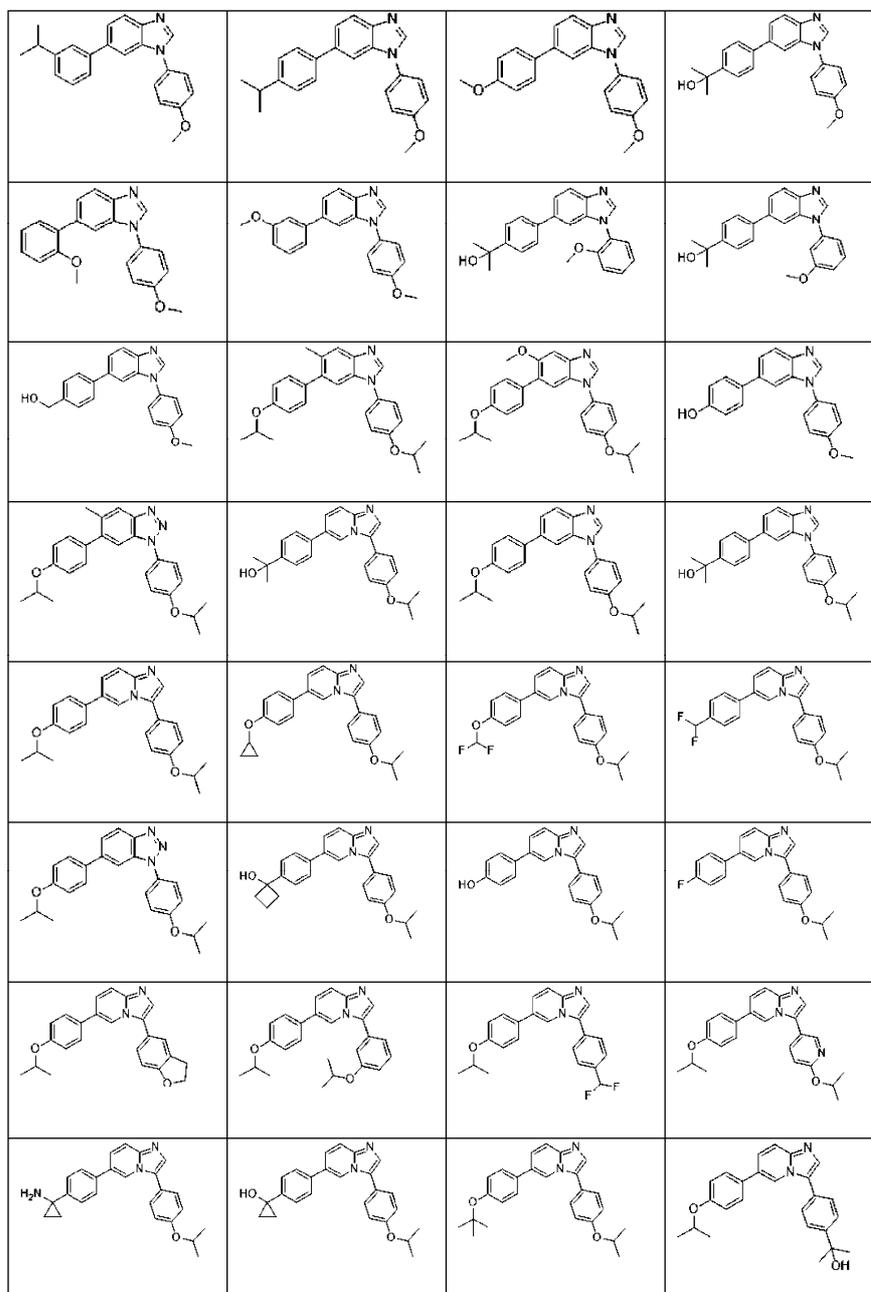


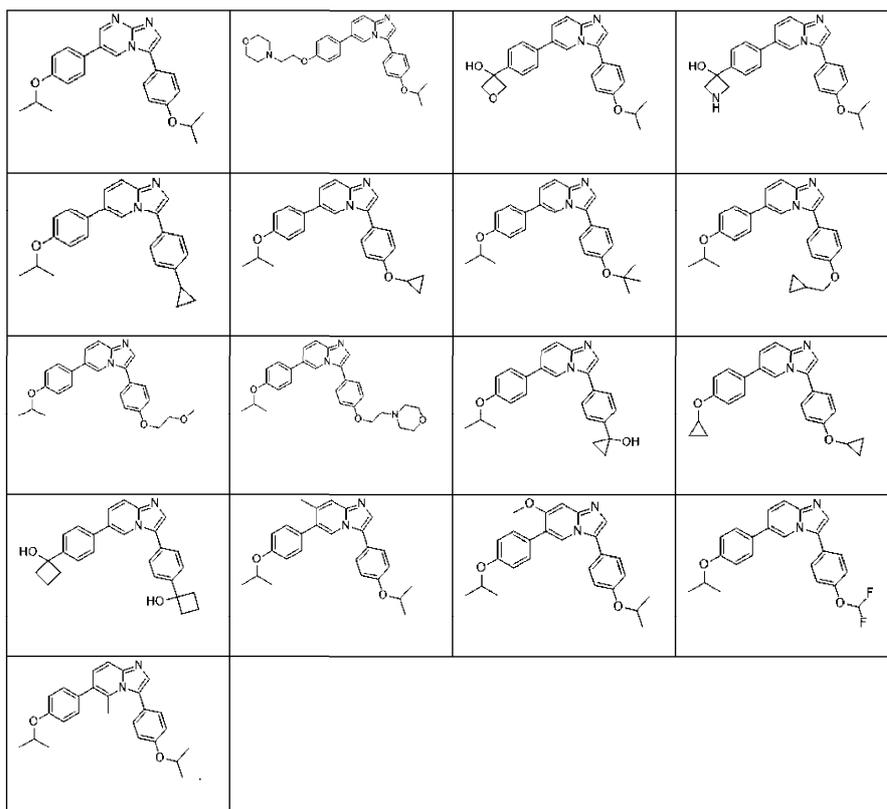
и если A представляет собой N, то J представляет собой



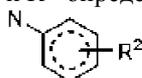
при условии, что исключены следующие соединения:

044865

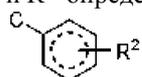




В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой



В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой

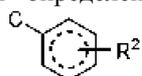


В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где E представляет собой CH или CD.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где E, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где A представляет собой C.

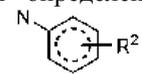
В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где E, G, J, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где A представляет собой N.

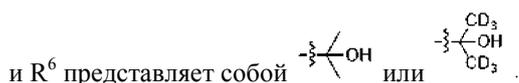
В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой



и R⁶ представляет собой или

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, где A, G, E, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ и R¹⁰ определены выше и где J представляет собой





В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю или среде, причем указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, описанных в примерах A1-A3, B4-B9, C10-C26, D27-D29 и E30.

Определения

В данном контексте термины "включающий" и "содержащий" использованы в открытом, не ограничивающем значении.

Термины "гало" и/или "галоген" относятся к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "(C₁-C₆)" алкил относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, включая неразветвленные и разветвленные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆) алкильных групп включают метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и т.п. Термины "Me" и "метил" в данном контексте означают группу -CH₃. Термины "Et" и "этил" в данном контексте означают группу -C₂H₅.

Термин "(C₂-C₈) алкенил" в данном контексте означает алкильный фрагмент, содержащий от 2 до 8 атомов углерода, имеющий по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Двойная углерод-углеродная связь в такой группе может быть в любом месте вдоль цепи из 2-8 атомов углерода при условии обеспечения стабильного соединения. Такие группы включают и E, и Z изомеры указанного алкенильного фрагмента. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, аллил и пентенил. Термин "аллил" в данном контексте означает группу -CH₂CH=CH₂. Термин "C(R)=C(R)" в данном контексте представляет собой двойную углерод-углеродную связь, у которой каждый атом углерода замещен группой R, и включает E и Z изомеры.

В данном контексте термин "(C₂-C₈) алкинил" означает алкильный фрагмент, содержащий от 2 до 8 атомов углерода и имеющий по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Тройная углерод-углеродная связь в такой группе может быть в любом месте вдоль цепи из 2-8 атомов углерода при условии обеспечения стабильного соединения. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, этин, пропин, 1-бутин, 2-бутин, 1-пентин, 2-пентин, 1-гексин, 2-гексин и 3-гексин.

Термин "(C₁-C₈) алкокси" в данном контексте означает -O-алкильную группу, причем указанная алкильная группа содержит от 1 до 8 атомов углерода и является неразветвленной, разветвленной или циклической. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

Термин "(C₆-C₁₀) арил" в данном контексте означает группу, полученную из ароматического углеводорода, содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил или нафтил. Термины "Ph" и "фенил" в данном контексте означают группу -C₆H₅. Термин "бензил" в данном контексте означает группу -CH₂C₆H₅.

"(C₂-C₉) гетероарил" в данном контексте означает ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в целом, от 5 до 10 атомов в кольце, и содержащую от 2 до 9 атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, и при условии, что указанное кольцо указанной группы не содержит два смежных атома O или два смежных атома S. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Примеры ароматических гетероциклических групп представляют собой пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. (C₂-C₉) гетероарильные группы могут быть присоединены через атом C или N, если это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (C-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (N-присоединенный) или имидазол-3-ил (C-присоединенный).

"(C₂-C₉) циклогетероалкил" в данном контексте означает неароматическую моноциклическую, бициклическую, трициклическую, спироциклическую или тетрациклическую группу, содержащую, в целом, от 4 до 13 атомов в кольцевой системе, и содержащую от 2 до 9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, и при условии, что указанное кольцо указанной группы не содержит два смежных атома O или два смежных атома S. Кроме того, такие C₂-C₉ циклогетероалкильные группы могут содержать оксозаместитель у любого доступного атома, при условии образования стабильного соединения. Например, такая группа может содержать оксоатом у любого доступного атома углерода или атома азота. Такая группа может содержать более одного оксозаместителя, если это химически возможно. Кроме того, следует понимать, что если такая C₂-C₉ циклогетероалкильная группа содержит атом серы, то указанный атом серы может быть окислен одним или двумя атомами

кислорода с образованием сульфоксида или сульфона. Примером 4-членной циклогетероалкильной группы является азетидинил (полученный из азетидина). Примером 5-членной циклогетероалкильной группы является пирролидинил. Примером 6-членной циклогетероалкильной группы является пиперидинил. Примером 9-членной циклогетероалкильной группы является индолинил. Примером 10-членной циклогетероалкильной группы является 4Н-хинолизинил. Дополнительные примеры таких C_2 - C_9 циклогетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидроотиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропирианил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидроотиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, хинолизинил, 3-оксопиперазинил, 4-метилпиперазинил, 4-этилпиперазинил и 1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]дец-8-ил.

Термин " (C_3-C_{10}) циклоалкильная группа" означает насыщенную, моноциклическую, конденсированную, спироциклическую или полициклическую кольцевую структуру, содержащую, в целом, от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептил и адамантил.

Термин "спироциклическое" в данном контексте имеет обычное значение, то есть любое соединение, содержащее два или более колец, причем два из указанных колец имеют один общий кольцевой атом углерода. Кольца спироциклического соединения, в соответствии с приведенным определением, независимо содержат от 3 до 20 кольцевых атомов. Предпочтительно они содержат от 3 до 10 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры спироциклического соединения включают спиро[3.3]гептан, спиро[3.4]октан и спиро[4.5]декан.

Термин " (C_5-C_8) циклоалкенил" означает ненасыщенные, моноциклические, конденсированные, спироциклические кольцевые структуры, содержащие, в целом, от 5 до 8 кольцевых атомов углерода. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, циклопентенил, циклогексенил.

"Альдегидная" группа относится к карбонильной группе, $-C(O)R$, где R представляет собой водород.

"Алкокси" группа относится к -О-алкильной и к -О-циклоалкильной группе, определение которых приведено в настоящем документе.

"Алкоксикарбонил" относится к $-C(O)OR$.

"Алкиламиноалкильная" группа относится к -алкил-NR-алкильной группе.

"Алкилсульфонильная" группа относится к $-SO_2$ -алкилу.

"Амино" относится к группе $-NH_2$ или $-NRR'$.

"Аминоалкильная" группа относится к группе -алкил-NRR'.

"Аминокарбонил" относится к $-C(O)NRR'$.

"Арилалкильная" группа относится к -алкиларилу, где алкил и арил являются такими, как определено в настоящем документе.

"Арилокси" группа относится к -О-арильной и -О-гетероарильной группе, определение которых приведено в настоящем документе.

"Арилоксикарбонил" относится к $-C(O)O$ -арилу.

"Арилсульфонильная" группа относится к $-SO_2$ -арилу.

"С-амидо" группа относится к группе $-C(O)NRR'$.

"Карбонильная" группа относится к $-C(O)R$.

"С-карбоксовая" группа относится к группе $-C(O)OR$.

Группа "карбоновой кислоты" относится к С-карбоксовой группе, в которой R представляет собой водород.

"Диано" группа относится к группе $-CN$.

"Диалкиламиноалкильная" группа относится к группе $-(алкил)N(алкил)_2$.

"Гало" или "галогенная" группа относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Галогеналкильная" группа относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

"Гетероарилокси" группа относится к группе гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определено в настоящем документе.

"Гидрокси" группа относится к группе $-OH$.

"N-амидо" группа относится к группе $-R'C(O)NR-$.

"N-карбамильная" группа относится к группе $-ROC(O)NR-$.

"Нитро" группа относится к группе $-NO_2$.

"N-сульфонамидо" группа относится к группе $-NR-S(O)_2R$.

"N-тиокарбамильная" группа относится к группе $-ROC(S)NR'$.

"О-карбамильная" группа относится к группе $-OC(O)NRR'$.

"С-карбоксовая" группа относится к группе $-RC(O)O-$.

"О-тиокарбамильная" группа относится к группе $-OC(S)NRR'$.

"Оксо" группа относится к карбонильному фрагменту, например, алкил, замещенный оксо-группой, относится к кетонной группе.

"Перфторалкильная группа" относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода замещены атомами фтора.

"Фосфонильная" группа относится к группе $-P(O)(OR)_2$.

"Силильная" группа относится к группе $-SiR_3$.

"S-сульфонамидо" группа относится к группе $-S(O)_2NR-$.

"Сульфинильная" группа относится к $-S(O)R$.

"Сульфонильная" группа относится к $-S(O)_2R$.

"Тиокарбонильная" группа относится к $-C(=S)-R$.

"Тригалогенметанкарбонильная" группа относится к группе $Z_3CC(O)-$, где Z представляет собой галоген.

"Тригалогенметансульфонамидо" группа относится к группе $Z_3CS(O)_2NR-$, где Z представляет собой галоген.

"Тригалогенметансульфонильная" группа относится к группе $Z_3CS(O)_2-$, где Z представляет собой галоген.

"Тригалогенметильная" группа относится к группе $-CZ_3$, где Z представляет собой галоген.

"С-карбоксовая" группа относится к группе $-C(O)OR$.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или более заместителей.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или более заместителями. Следует понимать, что в соединениях согласно настоящему изобретению, если указано, что группа является "незамещенной" или "замещенной" меньшим количеством групп, чем необходимо для заполнения валентностей всех атомов в данном соединении, то остальные валентности в указанной группе заполнены водородом. Например, если C_6 арильная группа, также называемая в данном контексте "фенилом", замещена одним дополнительным заместителем, то специалистам в данной области техники понятно, что такая группа имеет 4 открытых положения у атомов углерода в указанном C_6 арильном кольце (6 исходных положений минус одно, через которое связана остальная часть соединения согласно настоящему изобретению, минус дополнительный заместитель, остается 4). В таких случаях каждый из оставшихся 4 атомов углерода связан с одним атомом водорода для заполнения своей валентности. Аналогично, если C_6 арильная группа в предложенных соединениях описана как "дизамещенная", то специалистам в данной области техники понятно, что это означает, что указанный C_6 арил имеет 3 атома углерода, оставшиеся незамещенными. Каждый из указанных трех незамещенных атомов углерода связан с одним атомом водорода для заполнения своей валентности.

Термин "сольват" использован для описания молекулярного комплекса между соединениями согласно настоящему изобретению и молекулами растворителя. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их смесями. Термин "гидрат" может быть использован, если указанным растворителем является вода. В частности, в настоящем изобретении предусмотрено, что одна молекула растворителя может быть ассоциирована с одной молекулой соединений согласно настоящему изобретению, например в гидрате. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено, в частности, что с одной молекулой соединений согласно настоящему изобретению может быть ассоциировано более одной молекулы растворителя, например, в дигидрате. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено, в частности, что с одной молекулой соединений согласно настоящему изобретению может быть ассоциировано менее одной молекулы растворителя, например, в полугидрате. Кроме того, сольваты согласно настоящему изобретению предусмотрены как сольваты соединений согласно настоящему изобретению, которые сохраняют биологическую эффективность негидратной формы соединений.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в данном контексте означает соль соединения согласно настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного производного, и которая не является биологически или иным образом нежелательной.

Термин "фармацевтически приемлемая лекарственная форма" в данном контексте означает комбинацию соединения согласно настоящему изобретению или его соли или сольвата и носителя, разбавителя и/или вспомогательного вещества (веществ), которые совместимы с соединением согласно настоящему изобретению и не вредны для реципиента. Фармацевтические лекарственные формы могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в композицию с обычными вспомогательными веществами, разбавителями или носителями и сформованы в таблетки, капсулы и т.п. Примеры вспомогательных веществ, разбавителей и носителей, которые подходят для таких лекарственных форм, включают

следующие: наполнители и сухие разбавители, такие как крахмал, сахара, маннит и производные кремниевой кислоты; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие агенты, такие как глицерин; разрыхлители, такие как повидон, крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлоза натрия, агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; агенты для замедления растворения, такие как парафин; ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбирующие носители, такие как каолин и бентонит; и смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция и магния, и твердые полиэтиленгликоли. Конечные фармацевтические формы могут представлять собой пилюли, таблетки, порошки, пастилки, саше, лепешки, драже или стерильные упакованные порошки и т.п., в зависимости от типа применяемого вспомогательного вещества. Кроме того, специально предусмотрено, что фармацевтически приемлемые лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут содержать более одного активного ингредиента. Например, такие лекарственные формы могут содержать более одного соединения согласно настоящему изобретению. Альтернативно, такие лекарственные формы могут содержать одно или более соединений согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных агентов, ингибирующих аренавирус.

Термин "количество, ингибирующее аренавирус GP" в данном контексте относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению или его соли или сольвата, необходимому для ингибирования проникновения аренавирусов в клетки *in vivo*, например, в организме млекопитающего, птиц, или *in vitro*. Количество таких соединений, необходимое для обеспечения такого ингибирования, может быть определено без лишних экспериментов с помощью способов, описанных в настоящем документе, и способов, известных специалистам в данной области техники.

Термин "терапевтически эффективное количество" в данном контексте означает количество соединения согласно настоящему изобретению или его соли, которое при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для обеспечения лечения, как описано в настоящем документе. Так, терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его соли представляет собой количество, достаточное для модулирования или ингибирования активности белка аренавируса GP, так что проникновение в клетку и репликация аренавирусов, которые опосредованы активностью белка аренавируса GP, являются сниженными или ослабленными.

Термины "лечить", "лечение" и "обеспечение лечения" в отношении аренавирусной инфекции у млекопитающих, в частности, человека, включают: (i) предупреждение возникновения заболевания или патологического состояния у субъекта, который может быть предрасположен к данному патологическому состоянию, так что указанное лечение представляет собой профилактическое лечение патологического состояния; (ii) модулирование или подавление заболевания или патологического состояния, т.е. остановку его развития; (iii) облегчение заболевания или патологического состояния, т.е. инициацию регрессии заболевания или патологического состояния; или (iv) облегчение и/или ослабление заболевания или патологического состояния, или симптомов, обусловленных заболеванием или патологическим состоянием.

Если не указано иное, все упоминания соединений согласно настоящему изобретению включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы, включая их полиморфы, стереоизомеры, таутомеры и варианты с изотопной меткой. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой фармацевтически приемлемые соли и/или фармацевтически приемлемые сольваты.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются в отношении расположения атомов и групп в пространстве. В частности, термин "энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые не совмещаются с зеркальным отражением друг друга. Чистый энантиомер может содержать до примерно 10% противоположного энантиомера.

Термины "рацемический" или "рацемическая смесь" в данном контексте относятся к 1:1 смеси энантиомеров конкретного соединения. Термин "диастереомеры", с другой стороны, относится к взаимосвязи между парой стереоизомеров, которые содержат два или более асимметрических центров и не являются зеркальными отражениями друг друга. В соответствии с условными обозначениями, принятыми в данной области техники, символ "-" использован в настоящем документе в структурных формулах для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к центральной или скелетной структуре. В соответствии с другим условным обозначением, в некоторых структурных формулах в настоящем документе атомы углерода и связанные с ними атомы водорода не показаны в явном виде, например,  представляет собой метильную группу,  представляет собой этильную

группу,  представляет собой циклопентильную группу и т.д.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть изображены в данном описании сплошной линией (—), закрашенным клином () или штриховым клином ().

Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры (например, отдельные энантиомеры, рацемические смеси и т.д.) у данного атома углерода. Использование закрашенного или штрихового клина для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что включен только один изображенный стереоизомер. Существует возможность, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать более одного асимметрического атома углерода. В таких соединениях использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры. Например, если не указано иное, предусмотрено, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде их рацематов и смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметрическими атомами углерода в соединении согласно настоящему изобретению и использование закрашенного или штрихового клина для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в том же соединении означает, что присутствует смесь диастереомеров.

Если не указано иное, заместитель "R" может находиться у любого атома в кольцевой системе, предусмотрено замещение изображенного, подразумеваемого или явно определенного водорода у одного из кольцевых атомов, при условии образования стабильной структуры.

Традиционные технологии получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) можно приводить во взаимодействие с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или в том случае, если соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереомера могут быть превращены в соответствующий чистый энантиомер(ы) способами, известными специалистам в данной области техники. Хиральные соединения согласно настоящему изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с применением хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметрической смоле с подвижной фазой, содержащей углеводород, обычно гептан или гексан, содержащий от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата обеспечивает получение обогащенной смеси. Стереомерные конгломераты могут быть разделены обычными способами, известными специалистам в данной области техники. См., например, книгу "Stereochemistry of Organic Compounds", E L Eliel (Wiley, Нью-Йорк, 1994), полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Если соединение согласно настоящему изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, то возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Если соединение содержит, например, кетонную или оксимную группу, или ароматический фрагмент, то может возникать таутомерная изомерия ("таутомерия"). Примеры таутомерии включают кето- и енольные таутомеры. Одно соединение может проявлять более одного типа изомерии. В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, включая соединения, демонстрирующие более одного типа изомерии, и смеси одного или более из них. Цис/транс-изомеры могут быть разделены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарств. Так, некоторые производные соединений формулы I, которые сами по себе могут обладать незначительной фармакологической активностью или не обладать такой активностью, при введении млекопитающему превращаются в соединение формулы (I), обладающее требуемой активностью, например, в результате гидролитического расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Пролекарства могут быть получены, например, заменой соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, определенными фрагментами, известными специалистам в данной области техники. См., например, публикации "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", том 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (под ред. E B Roche, American Pharmaceutical Association), полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые примеры таких пролекарств включают: сложноэфирный фрагмент вместо функциональной группы карбоновой кислоты; фрагмент простого эфира или амидный фрагмент вместо спиртовой функциональной группы; и амидный фрагмент вместо первичной или вторичной функциональной аминогруппы. Дополнительные примеры заменяющих групп известны специалистам в данной области техники. См., например, "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Также существует возможность, что некоторые соединения формулы I сами могут выступать в роли пролекарств других соединений формулы I.

Соли согласно настоящему изобретению могут быть получены со способами, известными специалистам в данной области техники. Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, акрилатные, бензолсульфонатные, бензоатные (такие как хлорбензоатные, метилбензо-

атные, динитробензоатные, гидроксibenзоатные и метоксibenзоатные), бикарбонатные, бисульфатные, бисульфитные, битартратные, боратные, бромидные, бутин-1,4-диоатные, кальций-эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, капроатные, каприлатные, клавуланатные, цитратные, деканоатные, дигидрохлоридные, дигидрофосфатные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, этилсукцинатные, формиатные, фумаратные, глюцепатные, глюконатные, глутаматные, гликолятные, гликоллиларсанлатные, гептаноатные, гексин-1,6-диоатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, у-гидроксibuтиратные, йодидные, изобутиратные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метафосфатные, метансульфонатные, метилсульфатные, моногидрофосфатные, мукатные, напзилатные, нафталин-1-сульфонатные, нафталин-2-сульфонатные, нитратные, олеатные, оксалатные, памоатные (эмбонатные), пальмитатные, пантотенатные, фенилацетатные, фенилбутиратные, фенилпропионатные, фталатные, фосфатные/дифосфатные, полигалактуронатные, пропансульфонатные, пропионатные, пропионатные, пиррофосфатные, пиросульфатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, субератные, сукцинатные, сульфатные, сульфонатные, сульфитные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Несмотря на то, что такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике необходимо сначала выделить соединение согласно настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем простым путем преобразовать последнюю обратно в соединение в форме свободного основания посредством обработки щелочным реагентом, с последующим превращением полученного свободного основания в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Кислотно-аддитивные соли основных соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной неорганической или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают требуемую твердую соль. Требуемая соль кислоты также может быть осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе посредством добавления в раствор соответствующей неорганической или органической кислоты.

Те соединения согласно настоящему изобретению, которые являются кислотными по своей природе, могут образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Указанные соли получают общепринятыми способами. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей согласно настоящему изобретению, представляют собой те, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями согласно настоящему изобретению. Такие нетоксичные основные соли включают соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов как натрий, калий, кальций и магний и т.д. Указанные соли могут быть получены обработкой соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим требуемые фармакологически приемлемые катионы, с последующим выпариванием полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены смешиванием растворов кислотных соединений в низших алканолах и требуемого алкоксида щелочного металла, с последующим выпариванием полученного раствора досуха таким же образом, как описано ранее. В любом случае предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов для обеспечения полноты протекания реакции и максимального выхода требуемого конечного продукта.

Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой основание, то требуемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, посредством обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюконовая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, или аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или т.п.

Если соединение согласно настоящему изобретению является кислотой, то требуемая соль может быть получена любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или т.п. Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов, и циклических аминов, таких как пиперидин,

морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

В случае твердых агентов специалистам в данной области техники понятно, что соединения согласно настоящему изобретению, агенты и соли могут существовать в различных кристаллических или полиморфных формах, которые все входят в объем настоящего изобретения и указанных формул.

Настоящее изобретение также включает соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой, в которых один или более атомов заменены атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, подходящих для внедрения в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , ^{35}Cl и ^{37}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой, например, соединения, содержащие радиоактивный изотоп, являются пригодными для исследований распределения лекарств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы, тритий ^3H и углерод-14 ^{14}C , являются особенно подходящими для указанной цели с учетом простоты их внедрения и доступности способов обнаружения. Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий ^2H , может давать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической устойчивости, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* ^{35}S или снижения необходимых дозировок, и поэтому это может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть подходящим в исследованиях позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению могут быть получены, в целом, общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в настоящем документе, с применением соответствующего реагента с изотопной меткой вместо реагента без метки, используемого в ином случае.

Термин "дейтерированный" относится к замене одного или более атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия. Если не указано иное, то при обозначении конкретного положения в соединении согласно настоящему изобретению как "D", "дейтерий", "дейтерированное" или "содержащее дейтерий" (элемент дейтерия представлен буквой "D" в химических структурах и формулах и описан нижним индексом "d" в химических названиях), то указанное положение следует понимать как содержащее дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3000 раз больше природной распространенности дейтерия, которая составляет 0,015% (т.е. термин "D", "d" или "дейтерий" означает содержание дейтерия по меньшей мере 45%).

Термин "коэффициент изотопного обогащения" в данном контексте означает соотношение между распространенностью изотопа и природной распространенностью конкретного изотопа.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого атома дейтерия, находящегося в положении, которое обозначено как потенциальное положение дейтерирования данного соединения, составляющий по меньшей мере 3500 (52,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% внедрения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% внедрения дейтерия).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в фармацевтические композиции, как описано ниже, в любой фармацевтической форме, которая считается подходящей специалистами в данной области техники.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению и инертный, фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Для лечения или предупреждения заболеваний или патологических состояний, частично или полностью опосредованных аренавирусной инфекцией или вирусами, экспрессирующими гликопротеин аренавируса, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в подходящей лекарственной форме, полученной посредством объединения терапевтически эффективного количества (т.е. количества, модулирующего, регулирующего или ингибирующего GP аренавируса, эффективного для достижения терапевтической эффективности) по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению (в качестве активного ингредиента) с одним или более фармацевтически пригодными носителями, которые могут быть выбраны, например, из разбавителей, вспомогательных веществ и адъювантов, которые облегчают переработку активных соединений в готовые фармацевтические препараты.

Используемые фармацевтические носители могут быть твердыми или жидкими. Примеры твердых носителей включают лактозу, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеарат магния, стеариновую кислоту и т.п. Примеры жидких носителей представляют собой сироп, арахисовое масло, олив-

ковое масло, воду и т.п. Аналогично, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать вещество для задержки по времени или высвобождения по времени, известное в данной области техники, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или с воском, этилцеллюлозой, гидроксипропилметилцеллюлозой, метилметакрилатом или т.п. Дополнительные добавки или вспомогательные вещества могут быть добавлены для достижения требуемых свойств лекарственной формы. Например, может быть добавлено вещество для улучшения биодоступности, такое как Labrasol, Gelucire или т.п., формообразующий агент, такой как КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза), ПГ (пропиленгликоль) или ПЭГ (полиэтиленгликоль). Может быть добавлен агент Gelucire®, полутвердый носитель, защищающий активные ингредиенты от действия света, влаги и окисления, например, при получении препарата в форме капсулы.

При использовании твердого носителя препарат может быть таблетирован, помещен в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или гранул, или сформован в пастилку или лепешку. Количество твердого носителя может варьироваться, но обычно составляет от примерно 25 мг до примерно 1 г. При использовании жидкого носителя препарат может быть в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильного раствора или суспензии для инъекций в ампуле или флаконе, или неводной жидкой суспензии. В случае использования полутвердого носителя препарат может быть в форме твердой или мягкой желатиновой капсулы. Композиции согласно настоящему изобретению получают в форме разовой дозы, соответствующей способу введения, например, для парентерального или перорального введения.

Для получения стабильной водорастворимой лекарственной формы соль соединения согласно настоящему изобретению может быть растворена в водном растворе органической или неорганической кислоты, такой как 0,3 М раствор янтарной кислоты или лимонной кислоты. Если растворимая солевая форма недоступна, то агент может быть растворен в подходящем соразтворителе или в комбинации соразтворителей. Примеры подходящих соразтворителей включают спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 300, полисорбат 80, глицерин и т.п. в концентрации от 0 до 60% от общего объема. Композиция также может быть в форме раствора или в форме соли активного ингредиента в подходящем водном носителе, таком как вода или изотонический солевой раствор, или раствор декстрозы.

Подходящая лекарственная форма зависит от выбранного способа введения. Агенты для инъекций, представляющие собой соединения согласно настоящему изобретению, могут быть составлены в форме водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер.

Для трансмукозального введения в лекарственной форме используют агенты для усиления проникновения, соответствующие барьеру, через который должен пройти агент. Такие агенты для усиления проникновения общеизвестны в данной области техники.

Для перорального введения предложенные соединения могут быть составлены в композицию посредством объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, известными в данной области техники. Такие носители обеспечивают возможность составления соединений согласно настоящему изобретению в форму таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п., для перорального приема субъектом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены с использованием твердого вспомогательного вещества в смеси с активным ингредиентом (агентом), посредством необязательного измельчения полученной смеси и переработки полученной смеси в гранулы после добавления соответствующих вспомогательных веществ, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают: наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; и препараты целлюлозы, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия или поливинилпирролидон (ПВП). При необходимости можно добавлять разрыхлители, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Ядра драже покрывают соответствующими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и соответствующие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных композиций доз активных агентов.

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально, включают плотно набитые капсулы из желатина, а также мягкие запаянные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Плотно набитые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителями, такими как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно со стабилизаторами. В мягких капсулах активные агенты могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все лекарственные формы для перорального введения должны быть получены в виде

доз, подходящих для такого введения. Для буккального введения композиции могут принимать форму таблеток или пастилок, составленных традиционным способом.

Для интраназального или ингаляционного введения соединения для применения согласно настоящему изобретению могут быть без труда доставлены в форме аэрозольного спрея, выпускаемого из упаковки под давлением или небулайзера, с помощью подходящего газа-вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением разовая доза может определяться за счет обеспечения клапана для доставки дозированного количества.

Капсулы и картриджи из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе и подобном устройстве могут содержать порошковую смесь предложенного соединения и соответствующей порошковой основы, например, лактозы или крахмала.

Предложенные соединения могут быть составлены в лекарственные формы для парентерального введения посредством инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Лекарственные формы для инъекций могут быть представлены в форме разовой дозы, например, в ампулах, или в упаковках, содержащих несколько доз, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах и могут содержать формообразующие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Фармацевтические лекарственные формы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных агентов могут быть получены в виде соответствующих масляных суспензий для инъекций. К подходящим липофильным растворителям или средам относятся жирные масла, такие как кунжутное масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может содержать также подходящие стабилизаторы или агенты, увеличивающие растворимость соединения согласно настоящему изобретению, для обеспечения возможности получения высококонцентрированных растворов.

Альтернативно, активный ингредиент может быть в порошковой форме для разбавления подходящим жидким носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Кроме вышеописанных лекарственных форм, соединения согласно настоящему изобретению также могут быть составлены в форме препарата депо. Такие лекарственные формы длительного действия могут быть введены посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Так, например, предложенные соединения могут быть составлены в композицию с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде слаборастворимых производных, например, слаборастворимых солей. Фармацевтический носитель для гидрофобных соединений представляет собой систему соразтворителей, содержащую бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешиваемый с водой органический полимер и водную фазу. Система соразтворителей может представлять собой систему соразтворителей VPD. VPD представляет собой раствор 3% мас./об. бензилового спирта, 8% мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества полисорбата 80 и 65% мас./об. полиэтиленгликоля 300, где остальной объем составляет абсолютный этанол. Система соразтворителей VPD (VPD: 5W) содержит VPD, 1:1 разбавленный 5% раствором декстрозы в воде. Такая система соразтворителей хорошо растворяет гидрофобные соединения и при этом сама является низкотоксичной при системном введении. Пропорции в системе соразтворителей могут при необходимости варьироваться без ухудшения ее растворимости и характеристик токсичности. Кроме того, может варьироваться природа компонентов соразтворителей: например, могут быть использованы другие низкотоксичные неполярные поверхностно-активные вещества вместо полисорбата 80; может варьироваться размер фракции полиэтиленгликоля; полиэтиленгликоль может быть заменен другими биосовместимыми полимерами, например, поливинилпирролидоном; и вместо декстрозы могут быть использованы другие сахара или полисахариды.

Альтернативно, могут быть использованы другие системы доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами сред для доставки или носителей для гидрофобных лекарственных средств. Также могут быть использованы некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид, хотя обычно ценой более высокой токсичности, обусловленной токсичной природой ДМСО. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью системы устойчивого, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтический агент. Разработаны различные типы материалов с устойчивым высвобождением, и они известны специалистам в данной области. Капсулы с устойчивым высвобождением, в зависимости от их химической природы, могут высвобождать предложенные соединения на протяжении от нескольких недель до более 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента, могут быть использованы дополнительные стратегии для стабилизации белка.

Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердофазные или гелеобраз-

ные носители или вспомогательные вещества. Такие носители и вспомогательные вещества могут обеспечивать заметное улучшение биодоступности слаборастворимых лекарственных соединений. Примеры таких носителей или вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть использованы добавки или вспомогательные вещества, такие как Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol®, Transcutol® и т.п.

Кроме того, фармацевтическая композиция может быть внедрена в пластырь для кожи с целью доставки лекарственного соединения непосредственно на кожу.

Следует понимать, что фактические дозы агентов согласно настоящему изобретению будут варьироваться в зависимости от конкретного используемого агента, конкретной составленной композиции, способа введения и конкретного очага, реципиента и заболевания, подлежащего лечению. Специалисты в данной области техники, используя обычные тесты для определения доз, с учетом экспериментальных данных для предложенного соединения, могут определить оптимальные дозы для данного набора условий. Иллюстративная суточная доза, обычно используемая для перорального введения, составляет от примерно 0,001 до примерно 1000 мг/кг массы тела, причем курс лечения повторяют с соответствующими интервалами.

Кроме того, фармацевтически приемлемые лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут содержать соединение согласно настоящему изобретению или его соль, или сольват в количестве от примерно 10 до примерно 2000 мг, или от примерно 10 до примерно 1500 мг, или от примерно 10 до примерно 1000 мг, или от примерно 10 до примерно 750 мг, или от примерно 10 до примерно 500 мг, или от примерно 25 до примерно 500 мг, или от примерно 50 до примерно 500 мг, или от примерно 100 до примерно 500 мг.

Кроме того, фармацевтически приемлемые лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут содержать соединение согласно настоящему изобретению или его соль, или сольват в количестве от примерно 0,5% мас./мас. до примерно 95% мас./мас, или от примерно 1% мас./мас. до примерно 95% мас./мас, или от примерно 1% мас./мас. до примерно 75% мас./мас, или от примерно 5% мас./мас. до примерно 75% мас./мас, или от примерно 10% мас./мас. до примерно 75% мас./мас, или от примерно 10% мас./мас. до примерно 50% мас./мас.

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, или сольваты, могут быть введены млекопитающему, такому как человек, страдающему от патологического состояния или заболевания, опосредованного аренавирусом или любым вирусом, экспрессирующим гликопротеин аренавируса, отдельно или в комбинации с одним или более соединениями, выбранными из рибавирина, ингибиторов полимеразы, фавипиравира, триазавирина, малых интерферирующих РНК (миРНК), вакцин, моноклональных антител, иммуномодуляторов и других ингибиторов аренавируса, как часть фармацевтически приемлемой лекарственной формы, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или даже чаще.

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли, или сольваты, могут быть введены млекопитающему, такому как человек, страдающему от патологического состояния или заболевания, опосредованного аренавирусом, в комбинации по меньшей мере с одним другим агентом, применяемым для лечения аренавируса, выбранным из группы, состоящей из рибавирина, ингибиторов вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, описанных в публикации Ng KK, Arnold JJ and Cameron CE, Structure-Function Relationships Among RNA-Dependent RNA Polymerases, *Curr Top Microbiol Immunol*, 2008; 320: 137-156, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки, фавипиравира, ингибитора РНК-зависимых РНК-полимераз широкого спектра действия, триазавирина, ингибитора вирусных РНК-зависимых РНК-полимераз широкого спектра действия, малых интерферирующих РНК (миРНК) и микроРНК, как описано в публикации Carthew RW and Sontheimer EJ, Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs, *Nature*, 2009; 136: 642-655, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки, вакцин, как описано в публикации Nabel GJ, Designing Tomorrow's Vaccines, *NEJM*, 2013; 368: 551-560, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки, и иммуномодуляторов, как описано в публикации Patil US, Jaydeokar AV and Bandawane DD, Immunomodulators. A Pharmacological Review, *Internatl J Pharmacy and Pharmaceutical Sci*, 2012; 4: 30-36, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки], отдельно или в составе фармацевтически приемлемой лекарственной формы, содержащей другие ингибиторы аренавируса, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или даже чаще.

Специалистам в данной области техники понятно, что в отношении соединений согласно настоящему изобретению, конкретная фармацевтическая лекарственная форма, доза и количество доз, вводимых за сутки млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, в каждом случае являются объектом выбора в пределах объема знаний специалиста в данной области техники, и могут быть установлены без лишних экспериментов.

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны для модулирования или ингибирования гликопротеина (GP) аренавируса как *in vitro*, так и *in vivo*.

Соответственно, указанные соединения пригодны для предупреждения и/или лечения болезненных состояний, связанных с инфекцией аренавируса, или лечения вирусов, экспрессирующих гликопротеин аренавируса.

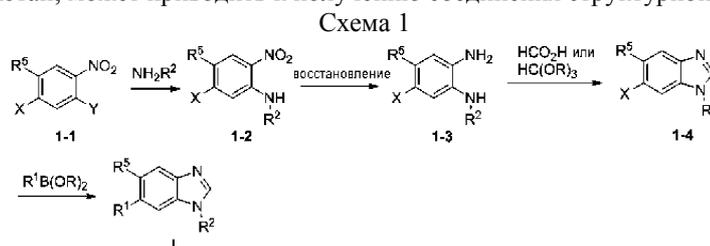
Настоящее изобретение также относится к способу лечения аренавирусной инфекции у млекопитающих, включая человека, включающему введение указанному млекопитающему определенного количества соединения формулы I, определение которого приведено выше, или его соли, или сольвата, которое является эффективным для лечения болезненных состояний, связанных с аренавирусной инфекцией или вирусами, экспрессирующими гликопротеин аренавируса.

В следующих разделах "Способы получения" и "Примеры" "Ac" означает ацетил, "Me" означает метил, "Et" означает этил, "Ph" означает фенил, "Py" означает пиридин, "BOC", "Boc" или "boc" означает N-трет-бутоксикарбонил, "Ns" означает 2-нитрофенилсульфонил, "ДХМ" (CH_2Cl_2) означает дихлорметан или метиленхлорид, "dba" означает дибензилиденацетон, "ДХЭ" означает дихлорэтан или этиленхлорид, "D" или "d" означает дейтерий, "DIAD" означает диизопропилазидкарбоксилат, "DIPEA" или "DIEA" означает диизопропилэтиламин, "DMA" означает N, N-диметилацетамид, "DMFA" означает N, N-диметилформамид, "DMCO" означает диметилсульфоксид, "DPPP" означает 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, "HOAc" означает уксусную кислоту, "IPA" означает изопропиловый спирт, "NMP" означает 1-метил-2-пирролидинон, "ТЭА" означает триэтиламин, "ТФК" означает трифторуксусную кислоту, "ДХМ" означает дихлорметан, "EtOAc" означает этилацетат, "MgSO₄" означает сульфат магния, "Na₂SO₄" означает сульфат натрия, "MeOH" означает метанол, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOH" означает этанол, "H₂O" означает воду, "HCl" означает хлороводородную кислоту, "POCl₃" означает оксихлорид фосфора, "SOCl₂" означает тионилхлорид, "K₂CO₃" означает карбонат калия, "ТГФ" означает тетрагидрофуран, "DBU" означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, "LiHMDS" или "LHMDS" означает гексаметилдисилазид лития, "ТБМЭ" или "MTБЭ" означает трет-бутилметиловый эфир, "LDA" означает диизопропиламид лития, "NBS" означает N-бромсукцинимид, "NIS" означает N-йодсукцинимид, "Xanthphos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; "P(Ph₃)" означает трифенилфосфин, "н." означает нормальный, "M" означает молярный, "мл" означает миллилитр, "ммоль" означает миллимоль, "мкмоль" означает микромоль, "экв." означает эквивалент, "°C" означает градусы Цельсия, "Па" означает паскали.

Способы получения

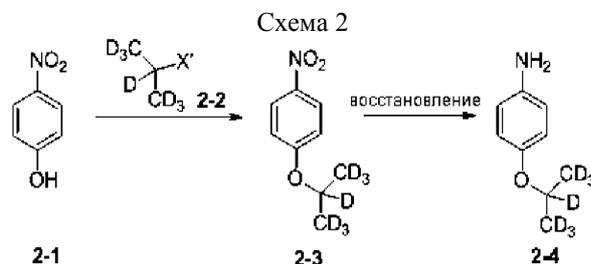
Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием способов реакций и схем синтеза, описанных ниже, с помощью технологий, доступных в данной области техники, с применением доступных исходных материалов. Получение некоторых соединений согласно настоящему изобретению подробно описано в следующих примерах, но специалистам в данной области техники понятно, что описанные способы получения могут быть без труда адаптированы для получения других вариантов реализации настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений согласно настоящему изобретению может быть осуществлен посредством модификаций, понятных специалистам в данной области техники, например, посредством соответствующей защиты мешающих групп, посредством использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники, или посредством осуществления стандартных модификаций условий реакции. Альтернативно, для получения других соединений согласно настоящему изобретению признаны пригодными другие реакции, описанные в настоящем документе, или известные в данной области техники.

На схеме 1 представлен способ, подходящий для синтеза соединений структурной формулы I, где G представляет собой CH, J представляет собой N, E представляет собой CH и A представляет собой C. Соединение 1-1 (X=Cl, Br или I и Y представляет собой F, Cl, Br или I) можно приводить во взаимодействие с амином R²NH₂ в присутствии основания, такого как NaNH или Cs₂CO₃, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, с получением соединения 1-2. Восстановление нитро-группы с помощью восстановительного агента, такого как Fe или SnCl₂, в растворителе, таком как ТГФ или метанол, может обеспечивать получение анилина 1-3, который можно приводить во взаимодействие с муравьиной кислотой HCO₂H или ортоэфиром HC(OR)₃ с получением 1-4. Связывание 1-4 с бороновой кислотой или бороновым эфиром R¹B(OR)₂ с применением катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), в присутствии основания, такого как K₂CO₃, в растворителе, таком как диметоксетан, может приводить к получению соединения структурной формулы I.

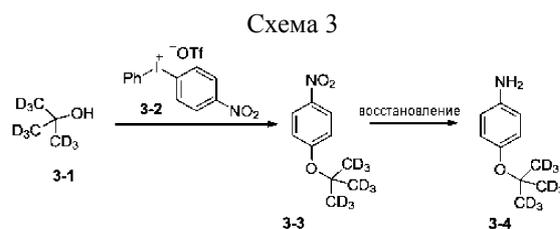


На схеме 2 показан способ синтеза дейтерированного анилина 2-4, подходящего для получения

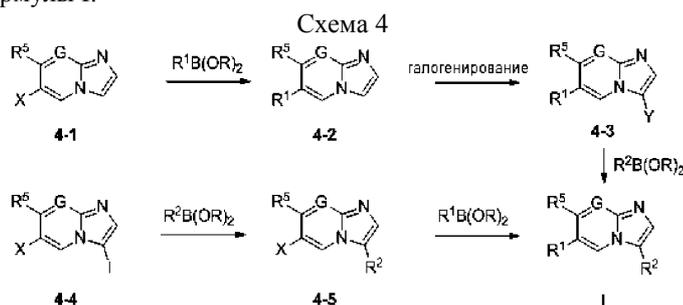
дейтерированных промежуточных соединений 1-2 для синтеза дейтерированных соединений согласно настоящему изобретению, как описано выше на схеме 1. Взаимодействие фенола 2-1 с дейтерированным алкилгалогенидом 2-2 ($X' = \text{Br}$ или I) в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как N,N -диметилформамид, может приводить к получению соединения 2-3. Восстановление нитрогруппы с использованием восстановительного агента, такого как газообразный водород, в присутствии катализатора, такого как палладий на углеводе, в растворителе, таком как метанол, может обеспечивать получение анилина 2-4.



На схеме 3 показан способ синтеза дейтерированного анилина 3-4, подходящего для получения дейтерированных промежуточных соединений 1-2 для синтеза дейтерированных соединений согласно настоящему изобретению, как описано выше на схеме 1. Арилирование спирта 3-1 солью диарилиодония 3-2 в присутствии основания, такого как NaHMDS , в растворителе, таком как пентан, может обеспечивать получение соединения 3-3 [Lindstedt, E.; Stridfeldt, E.; Olofsson, B. Mildsynthesis of sterically congested alkyl aryl ethers. *Org. Lett.* (2016) 18: 4234-4237]. Полное содержание вышеупомянутого документа включено в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Восстановление нитрогруппы с использованием восстановительного агента, такого как газообразный водород, в присутствии катализатора, такого как палладий на углеводе, в растворителе, таком как метанол, может обеспечивать получение анилина 3-4.

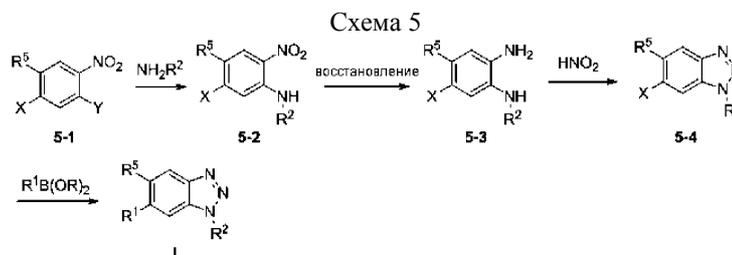


На схеме 4 показан способ, подходящий для синтеза соединений структурной формулы I, где А представляет собой N, Е представляет собой CH, и J представляет собой C. Соединение 4-1 ($X = \text{Cl}$, Br) может быть конденсировано с бороновой кислотой или бороновым эфиром $\text{R}^1\text{B}(\text{OR})_2$ с помощью катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как диметоксиэтан, с образованием соединения 4-2, которое можно обрабатывать галогенирующим реагентом, таким как бром или N -бромсукцинимид (NBS), или йод или N -йодсукцинимид (NIS), с получением соединения 4-3 ($Y = \text{Br}$, I). Обработка соединения 4-3 бороновой кислотой или бороновым эфиром $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ с использованием катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как диоксан, может обеспечивать получение соединения структурной формулы I. Альтернативно, соединение 4-4 ($X = \text{Cl}$, Br) можно приводить во взаимодействие с бороновой кислотой или бороновым эфиром $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ с использованием катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как диоксан, с получением соединения 4-5, которое можно приводить во взаимодействие со второй бороновой кислотой или бороновым эфиром $\text{R}^1\text{B}(\text{OR})_2$ с использованием катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II), в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как диметоксиэтан, с получением соединения структурной формулы I.



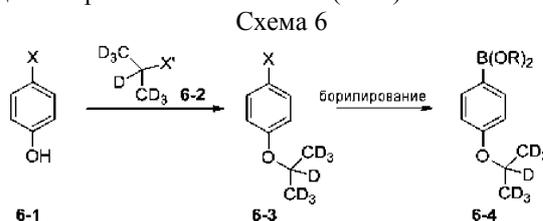
На схеме 5 показан способ, подходящий для синтеза соединений структурной формулы I, где G

представляет собой СН, А представляет собой С, J представляет собой N, и Е представляет собой N. Соединение 5-1 (X=Cl, Br или I и Y представляет собой F, Cl, Br или I) можно приводить во взаимодействие с амином R^2NH_2 в присутствии основания, такого как NaH или K_2CO_3 , в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, с получением соединения 5-2. Восстановление нитрогрупп с помощью восстановительного агента, такого как Fe или $SnCl_2$, в растворителе, таком как ТГФ или метанол, может обеспечивать получение анилина 5-3, который можно приводить во взаимодействие с азотной кислотой с получением 5-4. Связывание 5-4 с бороновой кислотой или бороновым эфиром $R^1B(OR)_2$ с применением катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как диметоксизтан, может приводить к получению соединения структурной формулы I.

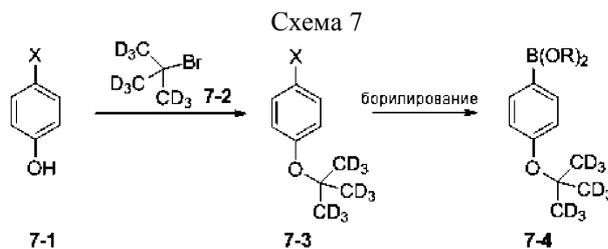


На схемах реакций 6-8 показаны способы синтеза бороновых реагентов 6-4, 7-4 и 8-4, подходящих для получения дейтерированных промежуточных соединений и конечных соединений согласно настоящему изобретению, как показано выше на схемах 1, 4 и 5, для внедрения заместителей R^1 и/или R^2 .

На схеме 6 показан способ, подходящий для синтеза дейтерированной бороновой кислоты или эфира 6-4. Взаимодействие фенола 6-1 (X=Br или I) с дейтерированным алкилгалогенидом 6-2 (X'=Br или I) в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, может обеспечивать получение соединения 6-3. Соединение 6-3 может быть преобразовано в бороновую кислоту или сложный эфир 6-4 с использованием стандартных условий реакций борилирования, известных специалистам в данной области техники. Например, металл-галогенный обмен в соединении 6-3 с использованием литийорганического реагента, такого как н-бутиллитий, с последующей обработкой триалкилборатом $B(OR)_3$ может обеспечивать получение боронового эфира 6-4, который можно подвергать гидролизу с получением свободной бороновой кислоты 6-4 (R=H).



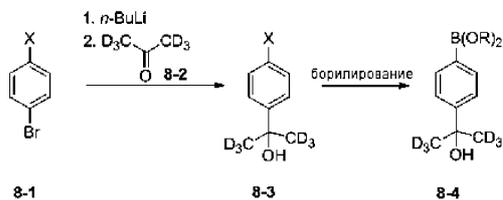
На схеме 7 показан способ, подходящий для синтеза дейтерированной бороновой кислоты или эфира 7-4. Взаимодействие фенола 7-1 (X=Br или I) с дейтерированным алкилбромидом 7-2 с использованием катализатора, такого как ацетилацетонат никеля (II), в присутствии основания, такого как $NaHCO_3$, в растворителе, таком как толуол, может обеспечивать получение соединения 7-3 [Hodous, B. L., публикация патента США, номер публикации US 2016/0031892, 4 февраля 2016]. Полное содержание вышеупомянутого патента включено в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Соединение 7-3 может быть преобразовано в бороновую кислоту или эфир 7-4 с использованием стандартных условий реакции борилирования, известных специалистам в данной области техники. Например, металл-галогенный обмен в соединении 7-3 с использованием литийорганического реагента, такого как н-бутиллитий, с последующей обработкой триалкилборатом $B(OR)_3$, может обеспечивать получение боронового сложного эфира 7-4, который можно подвергать гидролизу с получением свободной бороновой кислоты 7-4 (R=H).



На схеме 8 показан способ, подходящий для синтеза дейтерированной бороновой кислоты или эфира 8-4. Металлгалогенный обмен в соединении 8-1 (X=Br или I) с использованием литийорганического реагента, такого как н-бутиллитий, с последующей обработкой соединения 8-2 в растворителе, таком как

тетрагидрофуран, может обеспечивать получение соединения 8-3. Соединение 8-3 может быть преобразовано в бороновую кислоту или эфир 8-4 с использованием стандартных условий реакции борилирования, известных специалистам в данной области техники. Например, связывание соединения 8-3 с диборонильным реагентом, таким как бис(пинаколато)дибор, с использованием катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), в присутствии основания, такого как ацетат калия, в растворителе, таком как диоксан, может обеспечивать получение боронового эфира 8-4.

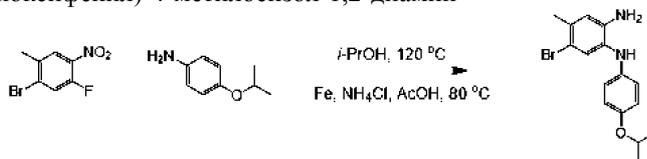
Схема 8



Примеры

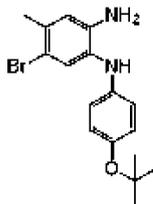
Получение промежуточных соединений для примеров А1-А3.

5-Бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамин



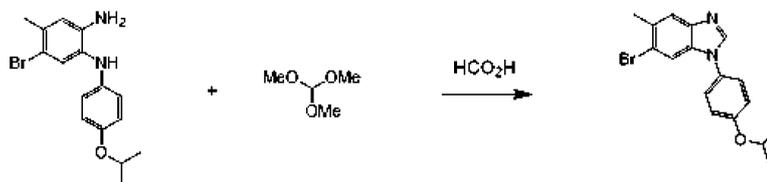
К раствору 1-бром-5-фтор-2-метил-4-нитробензола (200 мг, 0,85 ммоль) в изопропанол (2 мл) добавляли 4-изопропоксианилин (129 мг, 0,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 30 мин под микроволновым излучением. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в этаноле (0,6 мл), диоксане (0,6 мл) и воде (0,3 мл). К раствору добавляли железо (476 мг, 8,5 ммоль) и NH₄Cl (457 мг, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и выливали остаток в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=3:1) с получением 198 мг (69,2%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z. 335,13 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 337,19 (⁸¹Br, M+H)⁺, 376,28 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺, 378,25 (⁸¹Br, M+H+CH₃CN)⁺.

5-Бром-N¹-(4-(трет-бутоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамин



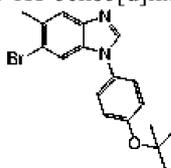
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-5-фтор-2-метил-4-нитробензола и 4-(трет-бутоксифенил)анилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 351,24 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺

6-Бром-5-метил-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,3-бензодиазол



К раствору 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина (50,1 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли триметоксиметан (18,9 мг, 0,18 ммоль), затем муравьиную кислоту (100 мкл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=1:1) с получением 42,1 мг (81,7%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z. 345,15 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 347,21 (⁸¹Br, M+H)⁺, 386,28 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺, 388,20 (⁸¹Br, M+H+CH₃CN)⁺.

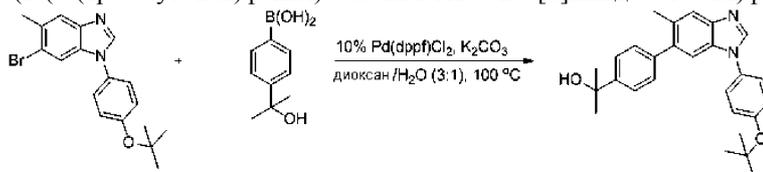
6-Бром-1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-N1-(4-(трет-бутокси)фенил)-4-метилбензол-1,2-диаминп таким же образом, как описано для 6-бром-5-метил-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,3-бензодиазола.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,37 (с, 9H). ЖХ/МС m/z . 359,16 (^{79}Br , $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$, 361,17 (^{81}Br , $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$) $^+$.

Пример А1: 2-(4-(1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ол



К раствору 6-бром-1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазола (1 г, 2,79 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновую кислоту (0,502 г, 2,79 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (230 мг, 0,279 ммоль), карбонат калия (1,15 г, 8,4 ммоль) и воду (5 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин, затем нагревали до 100 $^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме.

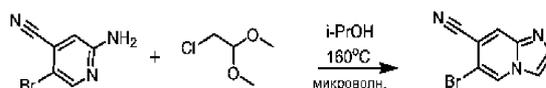
Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (гексаны/ EtOAc от 7:3 до 1:4) с получением 826 мг продукта в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 5,01 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,46 (с, 6H), 1,34 (д, 9H). ЖХ/МС m/z . 415,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Примеры А2-А3 получали таким же образом, как описано выше для 2-(4-(1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1), используя соответствующий арилгалогенид, описанный выше, и соответствующую бороновую кислоту, доступную в продаже.

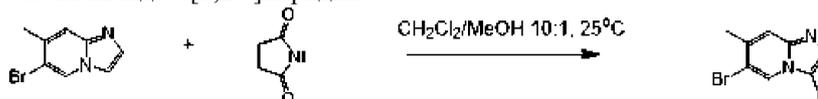
Пример	Исходные вещества	Продукт/название	Аналитические данные
А2	6-Бром-1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 4,61-4,66 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,28 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 415,40 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	4-изопропоксифенилбороновая кислота		
А3	6-Бром-5-метил-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,3-бензодиазол		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 4,65-4,70 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,46 (с, 6H), 1,28 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 401,31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота		

Получение промежуточных соединений для примеров В4-В9 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил



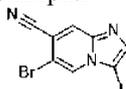
К раствору 2-амино-5-бромизоникотинитрила (150 мг, 0,76 ммоль) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли 0,6 мл (1,5 экв.) 2-хлор-1,1-диметоксиэтана. Раствор плотно закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 160°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали и выпаривали в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и выпаривали в вакууме с получением 0,47 г указанного в заголовке соединения, достаточно чистого для дальнейшего использования. ЖХ/МС *m/z*: 221,10 (M+H)⁺

6-Бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин



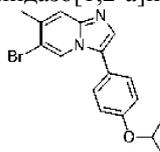
К раствору 6-бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина (100 мг, 0,47 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (84 мг, 0,47 ммоль) и MeOH (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=1:1) с получением 122 мг (77%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС *m/z*: 337,00 (M+H)⁺.

6-Бром-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил



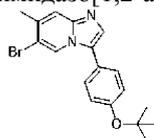
Указанное в заголовке соединение получали из 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрила и NIS таким же образом, как описано для 6-бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина. ЖХ/МС *m/z*: 348,01 (M+H)⁺.

6-Бром-3-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин



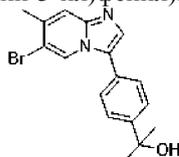
Указанное в заголовке соединение получали из 6-бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина и 4-изопропоксибороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС *m/z*: 345,20 (M+H)⁺

6-Бром-3-(4-(трет-бутоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали из 6-бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина и (4-(трет-бутоксифенил)бороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС *m/z*: 359,22 (M+H)⁺

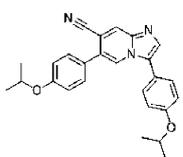
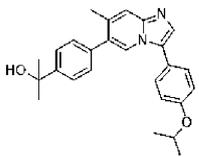
2-(4-(6-Бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил)пропан-2-ол

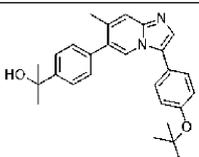
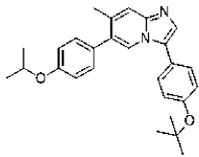
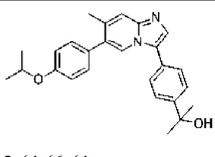
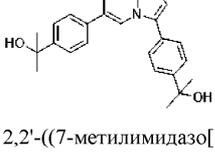


Указанное в заголовке соединение получали из 6-бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина и (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС *m/z*: 345,10 (M+H)⁺

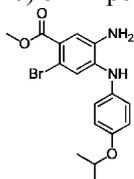
Примеры В4-В9 получали таким же образом, как описано выше для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1), используя соответствующий арилгалогенид и доступные в продаже бороновые кислоты. В случае соединений, которые

имеют одинаковые арилгалогенидные замещения, использовали 2 экв. бороновой кислоты.

Пример	Исходные вещества	Продукт/название	Аналитические данные
B4	6-Бром-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил	 <p>3,6-бис(4-изопропоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонитрил</p>	ЖХ/МС m/z : 412,29 (M+H) ⁺
	4-изопропоксифенилбороновая кислота (2 эквивалента)		
B5	6-Бром-3-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин	 <p>2-(4-(3-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,11 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 4,63-4,68 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,46 (с, 6H), 1,27 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 401,31 (M+H) ⁺
	(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота		

		ил)фенил)пропан-2-ол	
B6	6-Бром-3-(4-(трет-бутокси)фенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,17 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,46 (с, 6H), 1,33 (с, 9H). ЖХ/МС m/z : 415,34 (M+H) ⁺
	(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота	2-(4-(3-(4-(трет-бутокси)фенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)пропан-2-ол	
B7	6-Бром-3-(4-(трет-бутокси)фенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,13 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,11 (д, 2H), 6,97 (д, 2H), 4,62-4,67 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,28 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 415,36 (M+H) ⁺
	4-изопропоксифенилбороновая кислота	3-(4-(трет-бутокси)фенил)-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин	
B8	2-(4-(6-Бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил)пропан-2-ол		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,29 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,01 (д, 2H), 4,64-4,69 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,46 (с, 6H), 1,28 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 401,36 (M+H) ⁺
	4-изопропоксифенилбороновая кислота	2-(4-(6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)фенил)пропан-2-ол	
B9	2-(4-(6-Бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-		ЖХ/МС m/z : 401,37 (M+H) ⁺
	ил)фенил)пропан-2-ол		
	(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота		
		2,2'-((7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3,6-диил)бис(4,1-фенилен))бис(пропан-2-ол)	

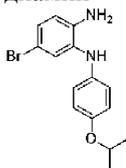
Получение промежуточных соединений для примеров C₁₀-C₂₆
Метил-2-бром-4-((4-изопропоксифенил)амино)-5-нитробензоат



Указанное в заголовке соединение получали из метил-2-бром-4-фтор-5-нитробензоата и 4-

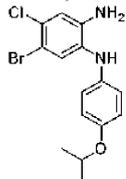
изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 381,01 (M+H)⁺, 421,97 (M+H+CH₃CN)⁺

5-Бром-N¹-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамин



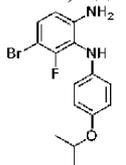
Указанное в заголовке соединение получали из 4-бром-2-фтор-1-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХМС m/z: 321,20 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 323,19 (⁸¹Br, M+H)⁺, 362,20 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺, 364,24(⁸¹Br, M+H+CH₃CN)⁺.

5-Бром-4-хлор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамин



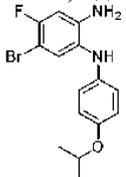
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-2-хлор-5-фтор-4-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 355,05 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 357,12 (⁸¹Br, M+H)⁺

5-Бром-6-фтор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамин



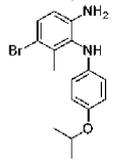
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-2,3-дифтор-4-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 339,13 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 341,27 (⁸¹Br, M+H)⁺

5-Бром-4-фтор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамин



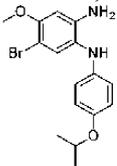
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-2,5-дифтор-4-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 339,13 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 341,22 (⁸¹Br, M+H)⁺

5-Бром-N1-(4-изопропоксифенил)-6-метилбензол-1,2-диамин



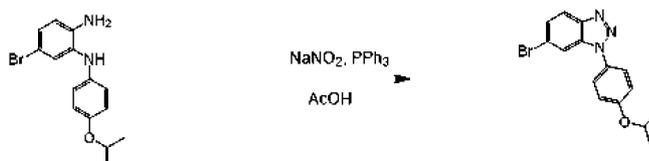
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-3-фтор-2-метил-4-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 335,19 (M+H)⁺

5-бром-N1-(4-изопропоксифенил)-4-метоксибензол-1,2-диамин



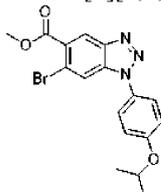
Указанное в заголовке соединение получали из 1-бром-5-фтор-2-метокси-4-нитробензола и 4-изопропоксианилина таким же образом, как описано для 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)-4-метилбензол-1,2-диамина. ЖХ/МС m/z: 418,30 (M+H)⁺

6-Бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,2,3-бензотриазол



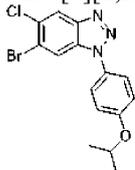
К раствору 5-бром-N¹-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамина (100 мг, 0,3 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли PPh₃ (81,6 мг, 0,3 ммоль), затем добавляли нитрит натрия (25,8 мг, 0,36 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=2:1) с получением 98 мг (95%) продукта в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z. 332,07 (⁷⁹Br, M+H)⁺, 334,08 (⁸¹Br, M+H)⁺, 373,15 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺, 375,14 (⁸¹Br, M+H+CH₃CN)⁺.

Метил-6-бром-1-(4-изопропоксифенил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилат



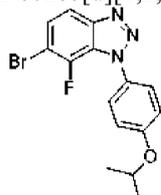
Указанное в заголовке соединение получали из метил-2-бром-4-((4-изопропоксифенил)амино)-5-нитробензоата, нитрита натрия и трифенилфосфина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,2,3-бензотриазола. ЖХ/МС m/z: 390,17 (⁷⁹Br, M+H+CH₃CN)⁺, 392,16 (⁸¹Br, M+H+CH₃CN)⁺.

6-Бром-5-хлор-1-(4-изопропоксифенил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-4-хлор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,2,3-бензотриазола. ЖХ/МС m/z: 368,13 (M+H)⁺, 408,91 (M+H+CH₃CN)⁺

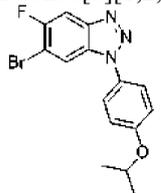
6-Бром-7-фтор-1-(4-изопропоксифенил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-6-фтор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,2,3-бензотриазола.

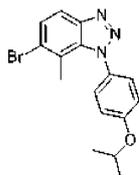
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (д, 1H), 7,73-7,68 (м, 3H), 7,16 (д, 2H), 4,78-4,73 (м, 1H), 1,34 (д, 6H). ЖХ/МС m/z: 351,93 (M+H)⁺

6-Бром-5-фтор-1-(4-изопропоксифенил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



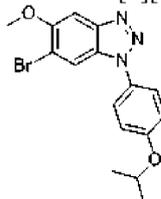
Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-4-фтор-N1-(4-изопропоксифенил)бензол-1,2-диамина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-1,2,3-бензотриазола. ЖХ/МС m/z: 352,20 (M+H)⁺, 393,19 (M+H+CH₃CN)⁺

6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-7-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-N1-(4-изопропоксифенил)-6-метилбензол-1,2-диамина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1Н-1,2,3-бензотриазола. ЖХ/МС m/z : 346,03 (M+H)⁺

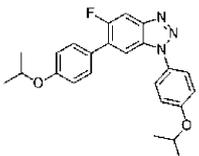
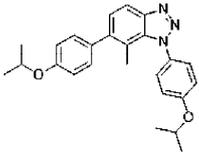
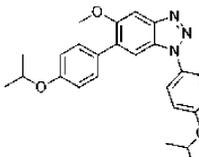
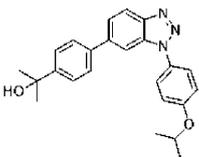
6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-5-метокси-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

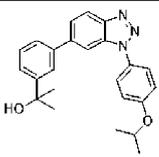
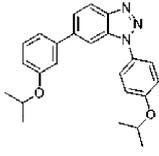


Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-N1-(4-изопропоксифенил)-4-метоксибензол-1,2-диамина таким же образом, как описано для 6-бром-1-[4-(пропан-2-илокси)фенил]-1Н-1,2,3-бензотриазола. ЖХ/МС m/z : 362,13 (M+H)⁺

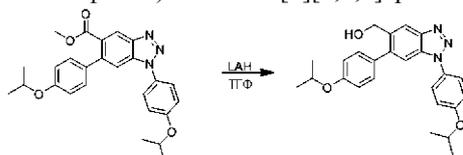
Примеры C₁₀-C₁₈ получали таким же образом, как описано выше для 2-(4-(1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1), используя соответствующий арилгалогенид, описанный выше, и соответствующую бороновую кислоту, доступную в продаже.

Пример	Исходные вещества	Продукт/название	Аналитические данные
C10	метил-6-бром-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилат		ЖХ/МС m/z : 446,34 (M+H) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	метил-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилат	
C11	6-Бром-5-хлор-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,44 (с, 1Н), 7,77 (д, 2Н), 7,72 (с, 1Н), 7,42 (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 7,01 (д, 2Н), 4,74-4,67 (м, 2Н), 1,32 (д, 6Н), 1,30 (д, 6Н). ЖХ/МС m/z : 422,15 (M+H) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	5-хлор-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол	
C12	6-Бром-7-фтор-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,02 (д, 1Н), 7,71 (д, 2Н), 7,59-7,54 (м, 3Н), 7,14 (д, 2Н), 7,04 (д, 2Н), 4,77-4,66 (м, 2Н), 1,33 (д, 6Н), 1,30 (д, 6Н). ЖХ/МС m/z : 406,35 (M+H) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	7-фтор-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол	

С13	6-Бром-5-фтор-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,11 (д, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,56 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 4,76-4,66 (м, 2H), 1,33 (д, 6H), 1,30 (д, 6H). ЖХ/МС <i>m/z</i> : 406,26 (M+H) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	5-фтор-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол	
С14	6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-7-метил-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 7,98 (д, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 4,73-4,77 (м, 1H), 4,63-4,68 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,32 (д, 6H), 1,28 (д, 6H). ЖХ/МС <i>m/z</i> : 402,29 (M+H) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	1,6-бис(4-изопропоксифенил)-7-метил-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол	
С15	6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-5-метокси-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол		ЖХ/МС <i>m/z</i> : 418,30 (M+H) ⁺ , 459,33 (M+H+CH ₃ CN) ⁺
	4-изопропоксибороновая кислота	1,6-бис(4-изопропоксифенил)-5-метокси-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол	
С16	6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,22 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,72 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,20 (д, 2H), 5,08 (с, 1H),
	(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота		

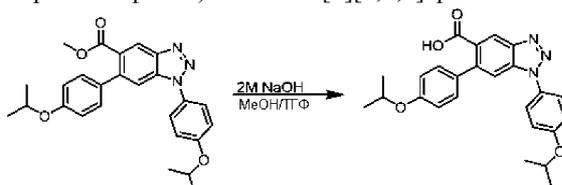
		изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)фенил)пропан-2-ол	4,77-4,73 (м, 1Н), 1,46 (с, 6Н), 1,34 (д, 6Н). ЖХ/МС <i>m/z</i> : 388,31 (M+H) ⁺
С17	6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол		ЖХ/МС <i>m/z</i> : 388,28 (M+H) ⁺
	(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновая кислота	2-(3-(1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)фенил)пропан-2-ол	
С18	6-Бром-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол		ЖХ/МС <i>m/z</i> : 388,28 (M+H) ⁺
	(3-изопропоксифенил)бороновая кислота	6-(3-изопропоксифенил)-1-(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол	

Пример С19: (1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол



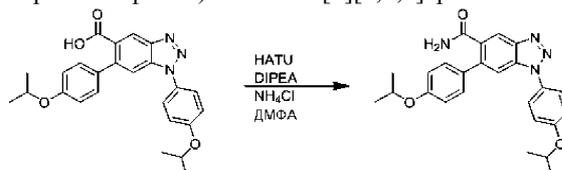
К раствору метил-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилата (86 мг, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) медленно добавляли 2,6 М раствор алюмогидрида лития в ТГФ (80 мкл, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, медленно гасили холодным насыщенным раствором Na₂SO₄ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=от 7:3 до 6:4) с получением 52 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС *m/z*: 418,31 (M+H)⁺, 835,60 (2M+H)⁺

Пример С20: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилата (200 мг, 1 экв.) в 1:1 смеси MeOH/ТГФ (8 мл) добавляли 2 М водный раствор NaOH (4,25 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, гасили посредством добавления 1 М водного раствора HCl, экстрагировали МТБЭ и выпаривали органическую фазу в вакууме. 10 мг остатка очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2,3 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС *m/z*: 432,35 (M+H)⁺, 473,25 (M+H+CH₃CN)⁺

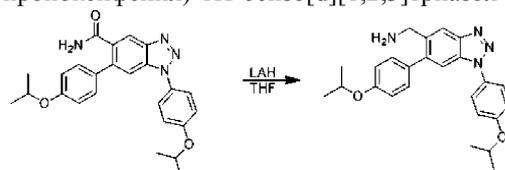
Пример С21: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамид



К раствору 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты (9,5 мг, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (11 мкл, 3 экв.) и HATU (12 мг, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего одной порцией добавляли хлорид аммония (5 мг, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли этилацетатом, дважды промывали 1 М водным раствором HCl

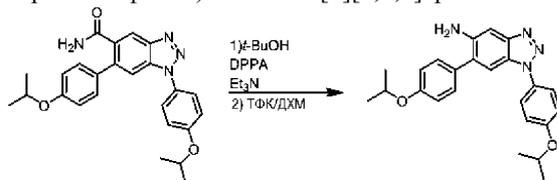
и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС m/z : 431,29 ($M+H$)⁺, 861,54 ($2M+H$)⁺

Пример С22: (1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метанамин



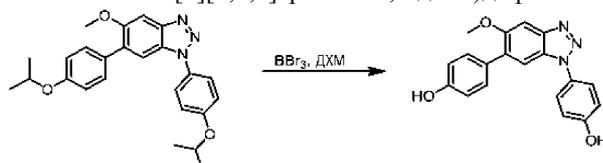
Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбоксиамида таким же образом, как описано для (1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (пример С19), перемешивая при кипении с обратным холодильником, а не при комнатной температуре. ЖХ/МС m/z : 417,41 ($M+H$)⁺

Пример С23: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-амин



К раствору 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбоксиамида (51 мг, 1 экв.) в *t*-BuOH (0,5 мл) добавляли триэтиламин (33 мкл, 2 экв.) и дифенилфосфорилиазид (25 мкл, 1 экв.). Смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 6 ч, после чего смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и водой и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и по каплям добавляли ТФК (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (гексан/EtOAc=от 7:3 до 1:2) с получением 7 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ/МС m/z : 403,30 ($M+H$)⁺, 444,30 ($M+H+CH_3CN$)⁺

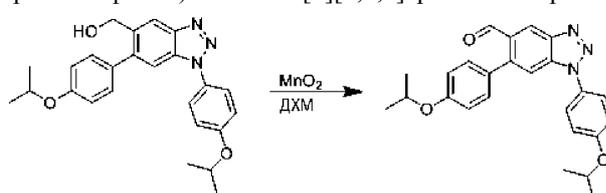
Пример С24: 4,4'-(5-метокси-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1,6-диил)дифенол



К раствору 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-5-метокси-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазола (200 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор BBr₃ (0,5 мл, 0,5 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивая в течение ночи, после чего гасили, выливая налед, дважды экстрагировали этилацетатом и выпаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 13 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС m/z : 334,27 ($M+H$)⁺

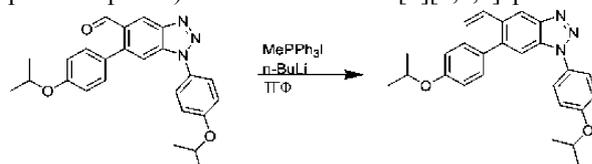
Пример С25: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-5-винил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол

Стадия 1: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбальдегид



К раствору (1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (30 мг, 0,072 ммоль) добавляли ДХМ (0,5 мл) и MnO₂ (12 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат с получением 24 мг указанного в заголовке соединения, которое не подвергали дополнительной очистке. ЖХ/МС m/z : 416,27 ($M+H$)⁺

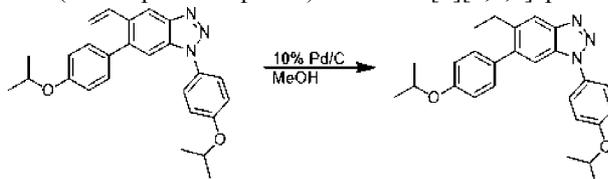
Стадия 2: 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-5-винил-1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол



К суспензии йодида метилтрифенилфосфония (40 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли 1,6 М раствор *n*-бутиллития (0,06 мл, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, после

чего добавляли раствор 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбальдегида (24 мг, 0,057 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и продолжали перемешивание в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь гасили водным раствором NH_4Cl , экстрагировали этилацетатом и выпаривали органические вещества в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 12,9 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС m/z : 414,29 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример С26: 5-этил-1,6-бис(4-изопропоксифенил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

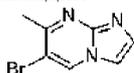


Раствор 1,6-бис(4-изопропоксифенил)-5-винил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (11,5 мг, 0,028 ммоль) в MeOH (0,5 мл) очищали от воздуха, дважды повторяя цикл вакуумирования и наполнения азотом. Затем добавляли 10% палладий на углероде (5 мг) и заменяли атмосферу на водород, дважды повторяя цикл вакуумирования и наполнения водородом из баллона. Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат в вакууме с получением 10 мг указанного в заголовке соединения, достаточно чистого для использования без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 4,70-4,72 (м, 1H), 4,65-4,67 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 2H), 1,31 (д, 6H), 1,29 (д, 6H), 1,08 (т, 3H). ЖХ/МС m/z : 416,33 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример D27: 3,6-бис(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин

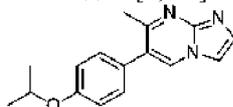
Стадия 1: 6-Бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали из 5-бром-4-метилпиримидин-2-амин таким же образом, как описано для 6-бромимидазо[1,2-а]пиримидин-7-карбонитрила.

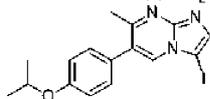
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 2,79 (с, 3H). ЖХ/МС m/z : 214,25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия 2: 6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин



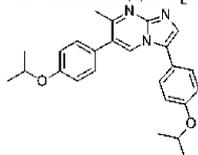
Указанное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина и 4-изопропоксифенилбороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС m/z : 268,25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия 3: 3-йод-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали из 6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина и NIS таким же образом, как описано для 6-бром-3-йод-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина. ЖХ/МС m/z : 394,23

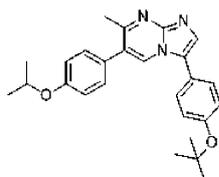
Стадия 4: 3,6-бис(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали из 3-йод-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина и 4-изопропоксифенилбороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутокси)фенил)-5-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1).

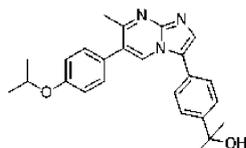
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 6,96 (д, 2H), 4,66-4,56 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,38 (д, 6H), 1,36 (д, 6H). ЖХ/МС m/z : 402,36 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример D28: 3-(4-(трет-бутокси)фенил)-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали из 3-йод-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина и 4-трет-бутоксифенилбороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС m/z: 416,35 (M+H)⁺

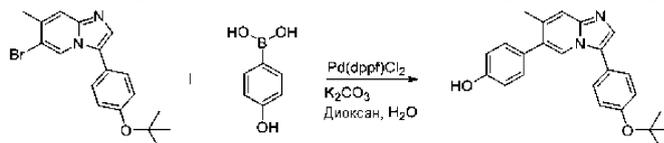
Пример D29: 2-(4-(6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)фенил)пропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение получали из 3-йод-6-(4-изопропоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиримидина и (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты таким же образом, как описано для 2-(4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)-5-метил-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)фенил)пропан-2-ола (пример А1). ЖХ/МС m/z: 402,39 (M+H)⁺

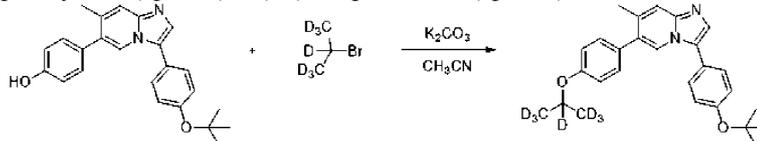
Пример E30: 3-(4-(трет-бутоксифенил)-6-(4-(изопропокси-d₇)фенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин

Стадия 1: 4-(3-(4-(трет-бутоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенол



В пробирку для работы в микроволновом реакторе добавляли 6-бром-3-(4-(трет-бутоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин (25 мг, 0,07 ммоль), 4-гидроксифенилбороновую кислоту (11 мг, 0,083 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (6 мг, 10% мол.) и карбонат калия (30 мг, 0,210 ммоль, 3 экв.). Затем добавляли 1,5 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды идегазировали смесь, пропуская азот в течение 5 минут. Затем пробирку плотно закрывали крышкой и обрабатывали в микроволновым излучением при 80°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и ЗХ экстрагировали водный слой этилацетатом, затем сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя 100% этилацетат в качестве элюента, с получением 20 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ЖХ/МС m/z: 373,35 (M+H)⁺

Стадия 2: 3-(4-(трет-бутоксифенил)-6-(4-(изопропокси-d₇)фенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин



К раствору 4-(3-(4-(трет-бутоксифенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенола (142 мг, 0,38 ммоль) в ацетонитриле добавляли карбонат калия (0,105 г, 0,76 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут, после чего одной порцией добавляли d₇-изопропилбромид (57 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи, затем выпаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате, дважды промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя смесь гексаны:этилацетат 3:7 в качестве элюента, с получением 42 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС m/z: 422,33 (M+H)⁺

Анализ псевдотипа GP аренавируса

С использованием системы псевдотипа VSV, экспрессирующей гликопротеины аренавируса (псевдотипированные вирусы, в данном описании называемые LASV-p, MACV-p, JUNV-p, GTOV-p и TCRV-p), и репортерного гена люциферазы Renilla, гетероциклические соединения были проверены на выявление отдельных соединений, которые подавляют инфекционность псевдотипированных вирусов, но не нативного вируса VSV, экспрессирующего гликопротеин VSV. Вирусы VSV, экспрессирующие гликопротеин VSV или псевдотипированные с помощью гликопротеинов LASV, MACV, JUNV, GTOV и TCRV (LASV-p, MACV-p, JUNV-p, GTOV-p и TCRV-p), были получены в культивированных клетках

НЕК-293Т (ATCC CRL-3216), которые выращивали в 10-сантиметровых чашках в среде DMEM с добавлением 10% FBS, 1X пенициллина-стрептомицина, заменимых аминокислот и L-глутамина. По достижении примерно 80% слияния клеток их трансфицировали смесью 15 мкг плазмиды pCAGGS, кодирующей требуемый гликопротеин, и 45 мкл реагента для трансфекции PEI (полиэтиленимин) (PEI MAX, Polysciences Inc., № 24765). Клетки инкубировали с указанным раствором в течение 5 ч при 37°C и 5% CO₂, затем промывали и заменяли смесь на DMEM с добавками, и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение приблизительно 16-18 ч. Впоследствии клетки инфицировали приблизительно 50 мкл репортерного вируса VSV, в результате чего гликопротеин VSV был заменен репортерным геном люциферазы. Клетки инфицировали в течение 1 ч, затем промывали 1X PBS и инкубировали в среде с добавками. Через 24 ч после инфицирования супернатант собирали, осветляли центрифугированием и фильтрованием через фильтр 0,45 мкм, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C. Псевдотипы VSV-люциферазы и аренавирусных гликопротеинов титровали на люминесцентную активность в клетках Vero, как описано в протоколе анализа люциферазы (ниже). Клетки Vero (ATCC: CCL-81) выращивали в прозрачных 384-луночных планшетах (3000 клеток на лунку) в среде DMEM с добавками. После инкубации в течение ночи при 37°C и 5% CO₂ клетки обрабатывали соединениями в требуемых концентрациях и псевдотипированным вирусом в аналитической среде. Аналитическая среда состояла из 50% Opti-MEM, 50% DMEM с 1% FBS, пенициллина-стрептомицина, заменимых аминокислот и L-глутамина. Каждый из образовавшихся вирусных супернатантов разбавляли (от 1: 100 до 1: 2000) для получения аналогичных значений сигнала люминесценции/фона ≥ 200 . Конечную концентрацию ДМСО в лунках для тестирования соединения поддерживали на уровне $< 1\%$, а контрольные лунки обрабатывали аналитической средой и 1% ДМСО. Клетки инкубировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO₂. Смесь соединения и вируса аспирировали из клеток через 24 ч после инфицирования и промывали 1X PBS. Затем клетки лизировали с использованием 20 мкл буфера для лизиса из набора для люциферазы, разведенного в соответствии с инструкциями производителя. После инкубации в течение приблизительно 20 мин 5 мкл клеточного лизата перенесли на непрозрачный белый планшет и смешивали с 12,5 мкл коэлюцентразина, разведенного в буфере. Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин на шейкере для планшетов, а затем считывали люминесценцию с использованием планшетридера (многорежимный детектор Beckman Coulter DTX 880 с испусканием при 535 нм). Сигналы люминесценции получали для лунок, содержащих соединение, и контрольных лунок, чтобы определить % активности (ингибирование сигнала люциферазы) для каждого соединения.

Скрининг цитотоксичности

Соединения, активные в анализах псевдотипа, также оценивали на цитотоксичность в течение 3 дней. Соединения серийно разбавляли и добавляли к клеткам Vero (4000 клеток на лунку), при этом конечную концентрацию ДМСО поддерживали на уровне 1% в питательной среде, состоящей из минимальной необходимой среды (MEM) с 1% FBS. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 дней, а затем удаляли мертвые клетки промыванием фосфатно-солевым буфером (PBS). CPE оценивали посредством окрашивания клеток нейтральным красным красителем в течение 1 ч с последующим обесцвечиванием раствором 50% этанола/1% уксусной кислоты. Поглощение измеряли при 540 и 690 нм на спектрофотометре Spectramax Plus 384. Анализировали данные (540 - 690 нм), а затем сравнивали с необработанными контрольными образцами с получением % выживаемости клеток.

Анализ активности ингибирования бляшкообразования с репликативным LASV

Получали конфлюэнтные или почти конфлюэнтные монослои культур клеток в 12-луночных одно-разовых планшетах для культивирования клеток. Клетки выдерживали в среде MEM или DMEM с добавлением 10% FBS. Для противовирусных анализов использовали ту же среду, но содержание FBS уменьшали до 2% или менее и добавляли 1% пенициллина/стрептомицина. Тестируемые соединения получали в семи полу-log₁₀ конечных концентрациях (0,1-10 мкМ) в 2X MEM или 2X DMEM. Тестируемые соединения и соединения положительного контроля (фавипиравир или рибавирин) проверяли параллельно в трех биологических повторениях. Анализ начинали посредством первоначального удаления питательной среды из 12-луночных планшетов с клетками, которые были обработаны определенным соединением в заданной концентрации и вирусом при множественности заражения 0,01 MOI, или примерно 50-100 бляшкообразующих единиц (б.о.е.). Клетки инкубировали в течение 60 мин: 100 мкл инокулята/лунка, при 37°C, 5% CO₂ с постоянным слабым покачиванием. Инокуляты с вирусом удаляли, клетки промывали и покрывали 1% агарозой или 1% метилцеллюлозой, разбавленной 1:1 2X MEM и с добавлением 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина, и с добавлением соответствующей концентрации лекарственного соединения. Клетки инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 5 дней. Затем удаляли покрывающий слой и окрашивали планшеты, используя 0,05% кристаллического фиолетового в 10% буферном растворе формалина, в течение примерно 20 мин при комнатной температуре. Планшеты промывали, сушили и подсчитывали количество бляшек. Количество бляшек в каждой группе разбавлений соединения пересчитывали в процент относительно необработанного контрольного образца с вирусом. Затем с помощью анализа линейной регрессии рассчитывали 50% эффективные (EC₅₀, вирусингибирующие) концентрации. Отношение CC₅₀ к EC₅₀ определяет значение показателя селективности

(SI). Соединения, демонстрирующие значения $SI \geq 10$, считали активными.

Анализ уменьшения урожая репликативного вируса LASV

Испытание VYR (англ. Viral yield reduction - уменьшение урожая вируса) представляет собой непосредственное определение концентрации экспериментального соединения, ингибирующей репликацию вируса. Соединение и вирус добавляли к клеткам Vero на 3-4 дня, после чего супернатант удаляли и тестировали на наличие инфекционных частиц. Супернатант титровали при \log_{10} разведениях вируса с использованием 3 или 4 микролунок на одно разведение на свежих монослоях клеток Vero в 96-луночных планшетах. Лунки оценивали на наличие или отсутствие вируса после наблюдения отчетливого CPE. Построение кривой зависимости \log_{10} вируса, выработанного при каждой концентрации, от концентрации ингибитора обеспечивает возможность расчета 90% эффективной концентрации методом линейной регрессии. Кроме того, соединения параллельно проверяли в различных концентрациях на клетках Vero без вируса для определения цитотоксического значения CC_{50} . Индекс селективности (SI) рассчитывали как отношение CC_{50}/EC_{90} .

Испытание репликативного вируса Tassaribe

Выбранные соединения тестировали против нативного реплицирующегося вируса Tassaribe (TCRV) (TRVL-11573, BEI Resources) с использованием твердофазного иммуоферментного анализа. Клетки Vero (ATCC: CCL-81) выращивали в 96-луночном формате (5000 клеток на лунку) в среде DMEM с добавками. После инкубации в течение ночи клетки обрабатывали TCRV и соединениями в требуемых концентрациях в среде MEM с 1% FBS и добавками. Конечную концентрацию ДМСО в лунках для тестирования соединений поддерживали на уровне $< 1\%$, а контрольные лунки обрабатывали TCRV или средой и 1% ДМСО. После 5 дней инкубации при 37°C в $5\% \text{CO}_2$ клетки фиксировали 2% параформальдегидом в течение 45 мин, а затем промывали PBS. Затем клетки пермеабилizировали с помощью 0,25% Triton-X, затем обнаруживали TCRV твердофазным иммуоферментным анализом по следующему протоколу. Для окрашивания клеток использовали моноклональные антитела против вируса Хунин (BEI №NR 41860), которые перекрестно реагируют с нуклеопротеином TCRV. После промывания клетки обрабатывали вторичным антителом, конъюгированным с биотином, а затем пероксидазой хрена, конъюгированной со стрептавидином. В лунки добавляли субстрат ТМВ и останавливали реакцию с помощью 2 М серной кислоты. Поглощение записывали на планшетридере (многорежимный детектор Beckman Coulter DTX 880 с эмиссией при 450 нм). Значения оптической плотности записывали для лунок, содержащих соединения, и контрольных лунок, чтобы определить % активности для каждого соединения.

Микросомальные анализы

Помимо способности соединений демонстрировать широкую ингибирующую активность против аренавирусов *in vitro*, соединения также должны обладать определенными лекарственными свойствами, чтобы их можно было применять для подавления аренавирусов и обеспечения способов лечения аренавирусной инфекции у млекопитающих *in vivo*. Такие соединения могут проявлять лекарственные свойства, включая, помимо прочего, химическую стабильность против метаболического разложения микросомальными ферментами печени CYP p450, клеточную проницаемость и пероральную биодоступность (при пероральной доставке лекарственного средства), а также отсутствие ингибирования ионного канала hERG, который связан с кардиологической безопасностью [Kerns E.H. Li, D. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization, (2008) Academic Press, Берлингтон, штат Массачусетс]. Указанная выше публикация включена в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях. Чтобы охарактеризовать лекарственные свойства соединений данного химического ряда, иллюстративные соединения оценивали на метаболическую стабильность с помощью анализов в микросомах печени человека, мыши, морской свинки, обезьяны, крысы, мыши или собаки (табл. 4), а также на ингибирование ионного канала hERG (табл. 5). Соединения, демонстрирующие сохранение $> 60\%$ исходного вещества, обладают перспективной химической стабильностью. Демонстрация высокой микросомальной стабильности у людей и других видов животных облегчает возможность тестирования и оптимизации соединений в доклинических исследованиях на животных.

Получали предварительную реакционную смесь, содержащую 1 мкМ рассматриваемого соединения, 1 мг/мл микросом печени требуемого биологического вида, 2,1 мМ MgCl_2 и 0,1 М натрий-фосфатного буфера, pH 7,4. Полученную предварительную смесь инкубировали при 37°C в течение 30 мин при осторожном перемешивании для полного растворения соединения в смеси. Затем для инициации реакции добавляли свежеполученный раствор НАДФН в 0,1 М натрий-фосфатном буфере в концентрации 2 мМ. Образец для "времени 0" (30 мкл) брали сразу после добавления НАДФН и добавляли его в 140 мкл холодного ацетонитрила, содержащего 1 мкМ определенного внутреннего стандарта. Остальную реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение оставшегося времени. Тестируемые соединения оставляли в реакционной смеси на 60 мин, после чего образец для "времени 60" добавляли в ацетонитрил с внутренним стандартом. Контрольное соединение (верапамил для людей, обезьян и собак LM, лидокаин для морских свинок LM, и дифенилгидрамин для крыс и мышей LM) инкубировали в реакционной смеси в течение 15 мин, после чего брали образец для "времени 15" и добавляли его в холодный ацетонитрил с внутренним стандартом. Затем образцы центрифугировали в течение 10 мин при 4000 об/мин.,

супернатант собирали и смешивали с равными частями дистиллированной воды. Затем проводили анализ на Varian 500-MS.

Анализ канала hERG

Было показано, что лекарственные соединения, принадлежащие к разным классам, связаны с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с серьезными желудочковыми аритмиями. Наиболее распространенным механизмом этих нежелательных явлений является ингибирование одного или нескольких сердечных калиевых каналов, в частности, hERG. Указанный ток важен для реполяризации сердечных миоцитов и является общей мишенью для лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. Таким образом, экспериментальные препараты в данном исследовании описывали для определения их способности ингибировать канал hERG. Активность ионных каналов измеряли с использованием стабильно трансфицированной линии клеток яичника китайского хомячка (CHO), экспрессирующей мРНК hERG. Фармакология указанного клонированного канала, экспрессируемого в клеточной линии CHO, очень похожа на фармакологию, наблюдаемую в нативной ткани. Клетки выращивали в среде DMEM/F12, содержащей 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и 500 мкг/мл G418. Перед тестированием клетки собирали с использованием Accutax (Innovative Cell Technologies). Для электрофизиологических записей использовали следующие растворы: Внешний раствор: 2 mM CaCl₂; 2 mM MgCl₂; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM глюкоза; 10 mM HEPES; 305-315 мОсм; pH 7,4 (регулировали с помощью 5 M NaOH); внутренний раствор: 140 mM KCl; 10 mM MgCl₂; 6 mM ЭГТК; 5 mM HEPES-Na; 5 mM АТФ-Mg; 295-305 мОсм; pH 7,25 (регулировали с помощью 1M KOH). Регистрацию целых клеток выполняли с использованием PX 7000A (Axon Instruments) по технологии AVIVA SealChip™. Клетки фиксировали напряжением приудерживающем потенциале -80 мВ. Затем активировали ток hERG, используя стадию деполяризации до -50 мВ в течение 300 мс. Указанную первую стадию при -50 мВ использовался в качестве базовой линии для измерения пиковой амплитуды следового тока. Затем для активации каналов прикладывали скачок напряжения до +20 мВ на 5 с. Наконец, возвращались к -50 мВ на 5 с для снятия активации и записывали деактивирующий следовой ток. Для определения базовой линии в клетки вводили внешний раствор, содержащий 0,1% ДМСО (носитель). После стабилизации тока в течение 3-10 мин вносили экспериментальные соединения. Растворы экспериментальных соединений добавляли в клетки за 4 отдельных ввода. Клетки выдерживали в экспериментальном растворе до достижения равновесного состояния экспериментального соединения, не более 12 мин. Затем добавляли 1 мкМ цизаприд (положительный контроль). Наконец, проводили промывание внешним раствором до тех пор, пока ток восстановления не достигал устойчивого состояния. Анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) и Origin (OriginLab Corporation).

Таблица 1. Активность псевдотипированного вируса. Примеры соединений и их наблюдаемая ингибирующая активность показаны как значения EC₅₀ для LASV-p, MACV-p, JUNV-p, TCRV-p и GTOV-p (все значения EC₅₀ VSV-p были > 10 мкМ) и CC₅₀ для цитотоксичности; НО: не определяли.

При мер	LASV-p EC ₅₀ (нМ)	MACV-p EC ₅₀ (нМ)	JUNV-p EC ₅₀ (нМ)	TCRV-p EC ₅₀ (нМ)	GTOV-p EC ₅₀ (нМ)	VSV-p EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (мкМ)
A1	0,83	0,12	0,87	0,29	НО	>10000	37,71
A2	0,38	0,14	0,15	0,15	0,05	>10000	7,3
A3	0,75	0,17	,40	0,24	НО	>10000	4,5
B4	1,32	0,25	0,21	0,12	0,31	>10000	6,71
B5	0,53	0,16	0,18	0,16	НО	>10000	3,87
B6	0,7	0,13	0,22	0,16	0,11	>10000	4,32
B7	0,9	0,42	0,31	0,16	0,12	>10000	8,14
B8	2,91	0,61	0,76	0,32	0,94	>10000	27,76
B9	>25	>25	>25	16,15	НО	>10000	НО
C10	20,6	4,05	11,02	12,27	НО	>10000	>100
C11	2,29	0,19	0,10	0,77	НО	>10000	>100
C12	1,31	0,55	0,15	15	НО	>10000	>100
C13	4,0	0,66	0,27	1,53	НО	>10000	>100
C14	2,44	0,28	0,17	4,70	НО	>10000	>100
C15	23,42	7,09	3,06	11,37	НО	>10000	98,44

C16	3,02	1,72	0,45	3,67	НО	>10000	4,12
C17	15,77	>25	12,18	>25	НО	>10000	10,46
C18	>25	>25	>25	>25	НО	>10000	НО
C19	22,5	3,82	0,75	8,0	НО	>10000	81,71
C20	>25	>25	>25	>25	НО	>10000	НО
C21	>25	>25	>25	>25	НО	>10000	НО
C22	>25	>25	>25	>25	НО	>10000	НО
C23	6,72	0,53	0,29	0,96	НО	>10000	42,99
C24	4,62	>25	18,97	18,40	НО	>10000	32,21
C25	6,78	0,3	1,47	8,01	НО	>10000	3,87
C26	3,9	0,04	0,1	5,92	НО	>10000	3,59
D27	0,75	0,85	0,78	0,20	НО	>10000	2,18
D28	0,30	0,31	0,40	0,15	НО	>10000	12,32
D29	1,84	0,87	1,03	1,27	НО	>10000	42,10
E30	0,39	0,09	0,09	НО	НО	НО	3,8

Таблица 2. Сравнение ингибирующих активностей псевдотипированных и репликативных TCRV. Примеры соединений и их наблюдаемая ингибирующая активность (EC₅₀) против псевдотипированного или репликативного TCRV

Пример	EC ₅₀ TCRV-p (нМ)	EC ₅₀ TCRV (нМ)
A1	0,24	0,89
A2	0,12	0,33
A3	0,21	0,87
B4	0,16	0,74
B5	0,10	0,88
B6	0,10	0,95
B7	0,20	0,74
B8	0,32	2,16
C11	0,61	0,84
E30	0,2	НО

Неожиданно была обнаружена очень тесная корреляция между ингибирующей активностью соединений согласно настоящему изобретению в отношении псевдотипированного и репликативного вируса.

Таблица 3. Ингибирование нативного вируса Ласса. Примеры соединений и их наблюдаемые ингибирующие активности и индексы селективности (SI) в анализах бляшкообразования репликативного LASV и уменьшения урожая вируса (VYR).

Пример	EC ₅₀ в анализе бляшкообразования (мкМ)	EC ₉₀ в анализе VYR (мкМ)	SI ₉₀
B8	<0,003	<0,003	>9000
B7	<0,003	<0,001	>11000
A1	<0,003	<0,001	>33000
A2	<0,003	<0,001	>13000
E30	НО	<0,014	>1510

Все пять соединений продемонстрировали очень эффективные значения EC₅₀ и EC₉₀, составляющие менее 1-3 нМ для соединений A1, A2, B7 и B8 в форматах анализа бляшкообразования и VYR, и EC₉₀ менее 14 нМ для соединения E30 в формате анализа VYR. Значения SI₉₀ (полученные из данных анализа VYR) составляли > 1510, что явно указывает на то, что эффективность соединений обусловлена противовирусной активностью, а не цитотоксическим действием. Результаты, представленные в таблицах 1-3, подтверждают активность соединений против аренавирусов, включая репликативный LASV, а также в значительной степени подтверждают подход к идентификации подходящих ингибиторов HF аренавируса с помощью анализов псевдотипированных вирусов.

Таблица 4. Микросомальная стабильность для различных биологических видов. Процент исходного соединения, остающегося через 60 мин в микросомах печени

Пример	Мышь	Обезьяна	Собака	Человек	Морская свинка	Крыса
A1	82,7	8,6	>95	68,3	>95	93,8
A2	93,9	53	>95	95	>95	>95
A3	25,4	НО	НО	89,9	67,6	НО
B4	37,5	4,9	83,3	88,1	55,45	70,6
B5	16,4	НО	НО	86,7	7,4	НО
B6	81,7	НО	НО	81,5	61,5	НО
B7	92,9	22,9	>95	>95	>95	>95
B8	77,5	33,7	77,57	87,6	67,7	93
C11	>95	НО	НО	>95	>95	НО
C12	90,3	НО	НО	>95	>95	НО
C13	НО	НО	НО	79,5	НО	НО
C14	>95	НО	НО	>95	>95	НО
C16	57,4	НО	НО	72,3	61,9	НО
E30	>95	74,4	>95	>95	>95	>95

Результаты исследований микросомной стабильности для различных биологических видов (табл. 4) показали, что дейтерированное соединение E30 продемонстрировало улучшенную метаболическую стабильность в микросомном анализе печени обезьяны по сравнению с его недеийтерированным аналогом B7, показывая, таким образом, хорошую микросомальную стабильность как у людей, так и у других биологических видов.

Таблица 5. Анализ канала hERG

Пример	% Ингибирования при 3 мкМ
A1	<10
B7	<10
B8	<10
C11	<10

Полученные данные указывают на отсутствие ингибирования канала hERG, что свидетельствует о хорошем потенциале в отношении кардиологической безопасности.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры у мышей

Пример	Клиренс (мл/мин./кг)	Период полувыведения при пероральном введении (ч.)	C-Мах при пероральном введении (мкг/мл)	T-Мах при пероральном введении (ч.)	AUC ₀₋₆ при пероральном введении (мкг/мл*ч)	Vd (л/кг)	% Пероральная биодоступность
B7	13,7	13,2	5,5	2	70,4	35,7	30
A1	0,8	17	20,4	0,5	182,6	17,6	35

Соединения вводили мышам внутривенным (3 мг/кг) и пероральным (30 мг/кг) способами для определения фармакокинетических параметров. Временные точки при IV введении включали 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 6 и 24 ч, а временные точки при пероральном введении включали 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч. Кровь брали у 3 мышей в каждый момент времени. Выделяли плазму и измеряли с помощью ЖХ/МС/МС на приборе Varian 500-LC/MS. Оба соединения продемонстрировали низкий клиренс в печени при первом прохождении, что согласуется с высокими уровнями соединения, сохраняющимися через 1 ч в микросомах печени мыши (табл. 4). Оба соединения демонстрируют соразмерную биодоступность при пероральном приеме и длительный период полувыведения, подходящий для приема один раз в день. Наконец, значения объема распределения (Vd) указывают на то, что соединение усваивается тканью, что дополнительно способствует эффективному биораспределению при пероральном введении для борьбы с аренавирусной инфекцией.

Мыши были способны переносить оба соединения, вводимые перорально ежедневно в течение 3 дней, в дозе по меньшей мере (самая высокая испытанная доза) 100 мг/кг один раз в сутки. По данным ежедневного мониторинга массы, температуры тела и поведения, клинических признаков явной токсичности не было. На 4 день (через 24 ч после последней дозы) у животных, которым вводили дозу, брали образцы плазмы и печени для измерения содержания соединения. Печень гомогенизировали в фосфатосолевом буферном растворе 1:1 (мас./об.). Экстракты плазмы и печени измеряли с помощью ЖХ/МС/МС на приборе Varian 500-MS (табл. 7).

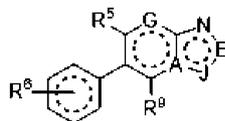
Таблица 7. Концентрации соединения через 24 ч после последнего введения

Пример	Концентрация в плазме через 24 часа (мкг/мл)	Концентрация в печени через 24 часа (мкг/г печени)
B7	9,1	63,4
A1	8,8	240,3

Все вместе полученные результаты показывают, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют эффективное ингибирование аренавирусов HF в широком спектре, а также перспективные подобными лекарственным свойствам для применения в качестве средства лечения вирусных инфекций, которые опосредованы гликопротеинами аренавируса.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

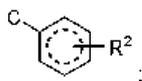
1. Способ лечения инфекций, связанных с вирусами семейства оболочечных вирусов Arenaviridae, выбранных из вирусов Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито и Такарибе, для опосредования проникновения в клетку, включающий введение фармацевтически эффективной дозы соединения структурной формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или среды, где

- A представляет собой N;
- G представляет собой CH или CD;
- E представляет собой CH или CD;
- J представляет собой



и где R2 присоединен к пара-положению бензольного кольца; и

где R6 присоединен к пара-положению бензольного кольца;

R² независимо выбран из -OR³ и -R⁴;

R³ независимо выбран из H, D и C₁-C₆-алкила, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен

D;

R⁴ выбран из C₁-C₆ алкила необязательно замещенного D и -OH;

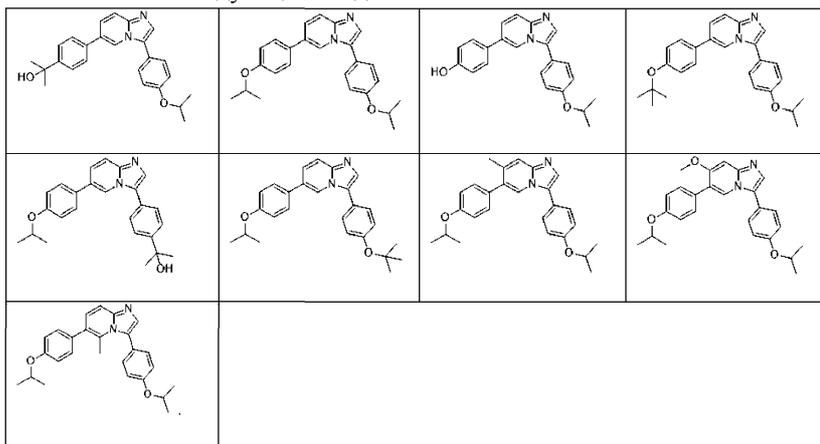
R⁵ независимо выбран из H, D, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, галогена, -OR³, -CO₂R¹⁰, -C(O)NH₂, -NH₂, -CH₂NH₂, -CN и -CH₂OH, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен D;

R⁶ независимо выбран из -OR³ и R⁴;

R⁹ независимо выбран из H, D, галогена и C₁-C₆-алкила;

R¹⁰ независимо выбран из H, D и C₁-C₆-алкила;

при условии, что исключены следующие соединения:



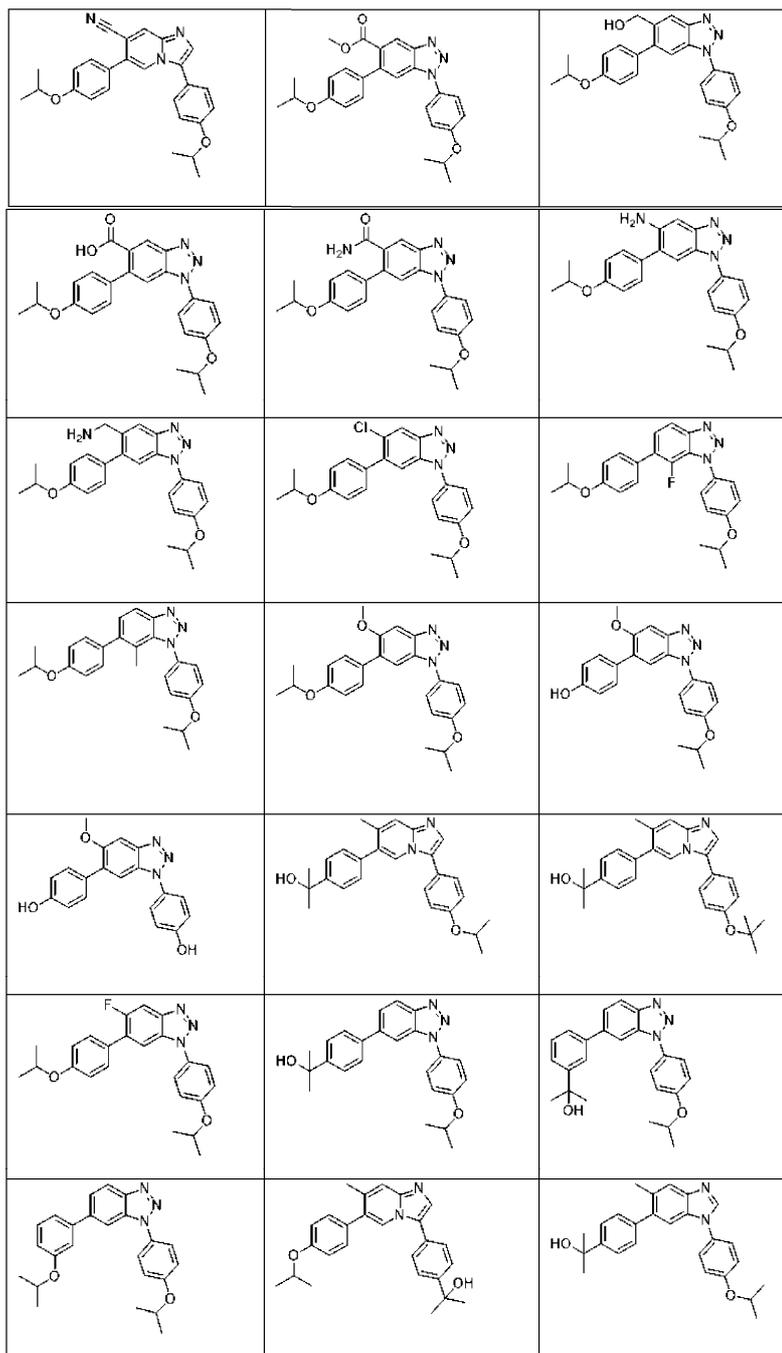
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R⁶ представляет собой или .

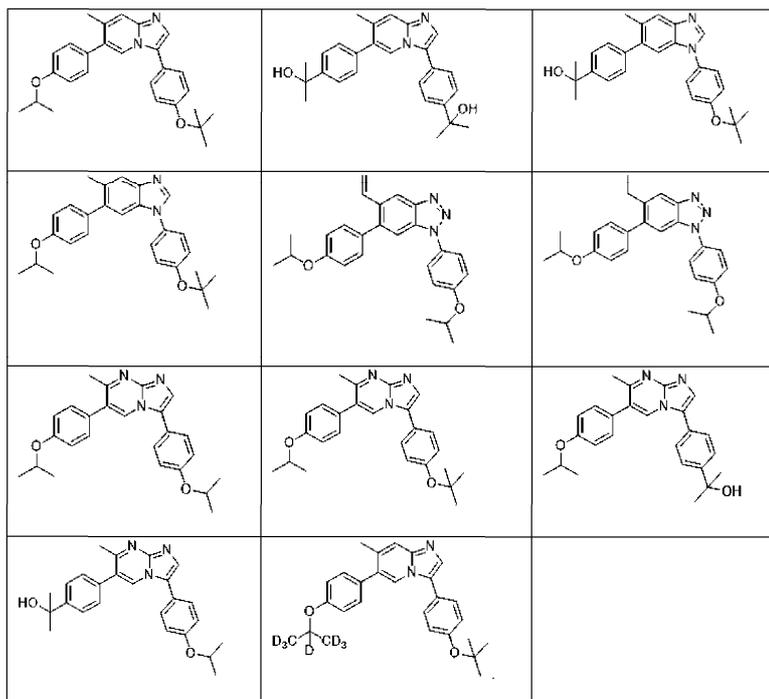
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что R² представляет собой .

4. Способ по п.1, где R⁵ представляет собой CH₃.

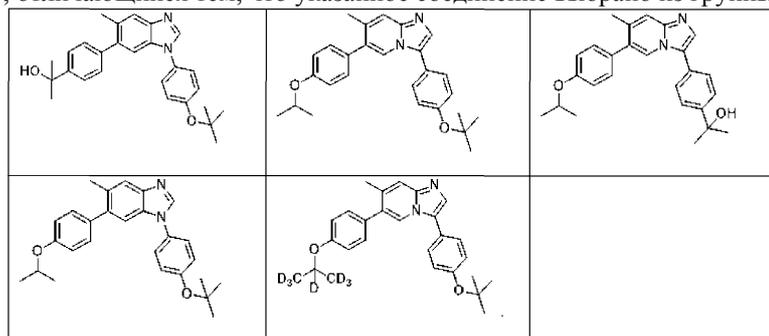
5. Способ лечения инфекций, связанных с вирусами семейства оболочечных вирусов Arenaviridae, выбранных из вирусов Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито и Такарибе, для опосредования проникновения в клетку, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из

044865

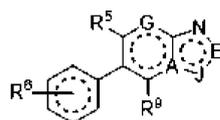




6. Способ по п.5, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



7. Соединение структурной формулы I



I,

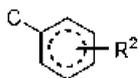
где

A представляет собой N;

G представляет собой CH или CD;

E представляет собой CH или CD;

J представляет собой



и где R2 присоединен к пара-положению бензольного кольца; и

где R6 присоединен к пара-положению бензольного кольца;

R² независимо выбран из -OR³ и -R⁴;

R³ независимо выбран из H, D и C₁-C₆-алкила, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен

D;

R⁴ выбран из C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного D и -OH;

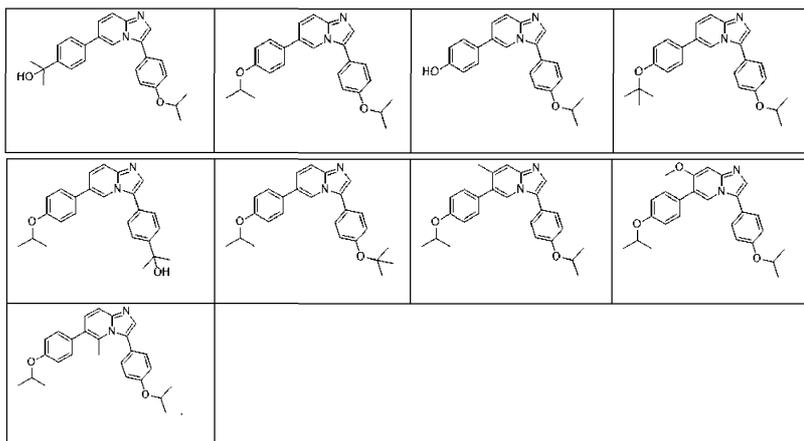
R⁵ независимо выбран из H, D, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, галогена, -OR³, -CO₂R¹⁰, C(O)NH₂, -NH₂, -CH₂NH₂, -CN и -CH₂OH, причем каждый C₁-C₆-алкил необязательно замещен D;

R⁶ независимо выбран из -OR³ и R⁴;

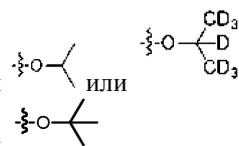
R⁹ независимо выбран из H, D, галогена и C₁-C₆-алкила;

R¹⁰ независимо выбран из H, D и C₁-C₆ алкила;

при условии, что исключены следующие соединения:



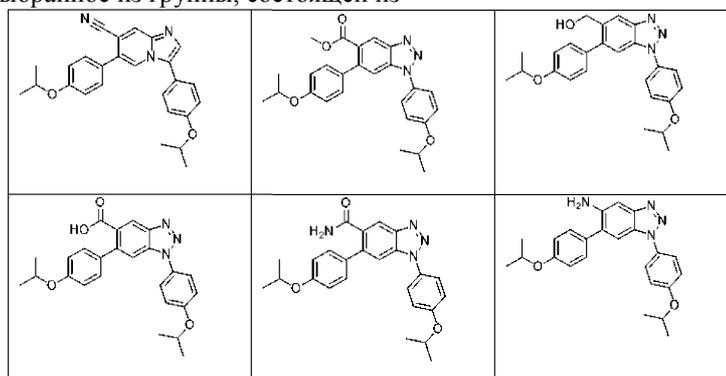
8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой



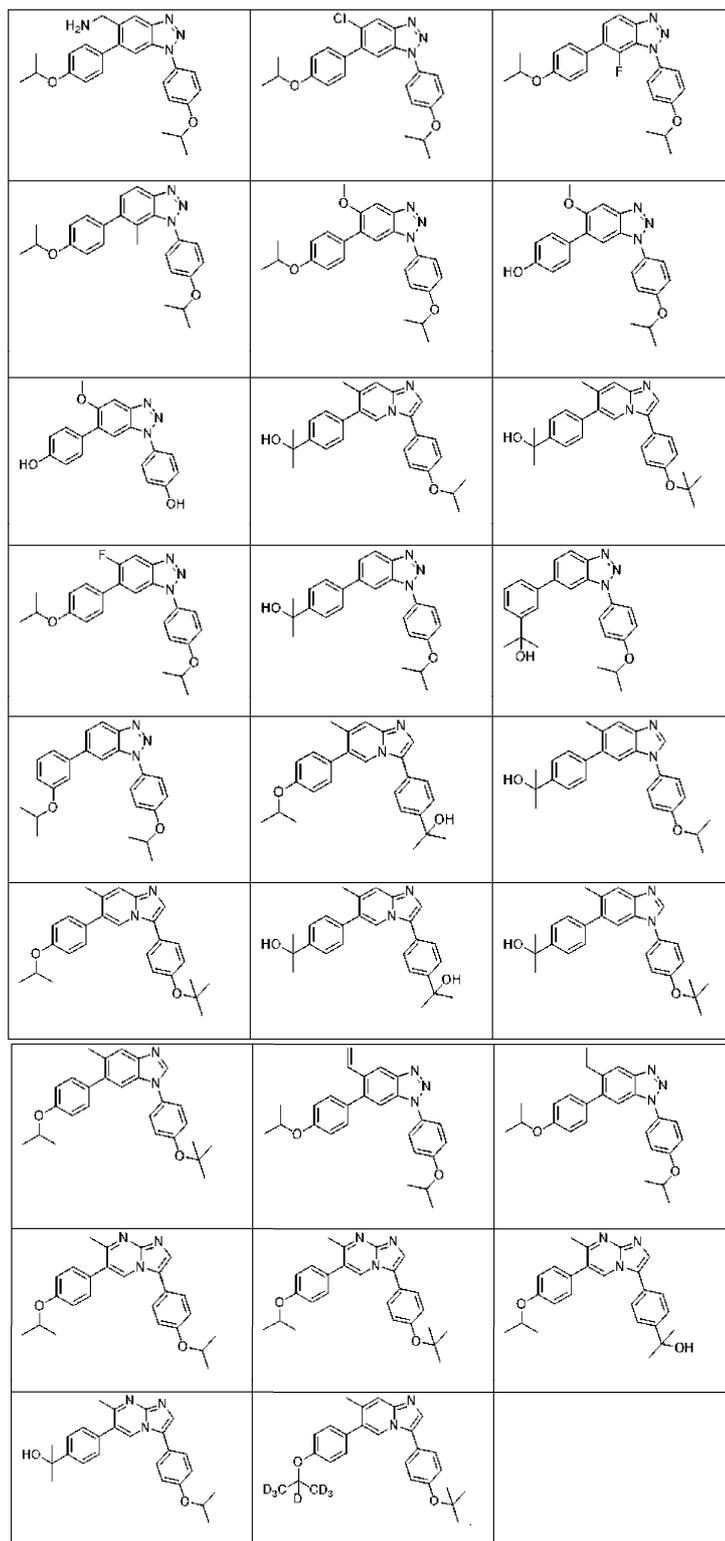
9. Соединение по п.7, отличающееся тем, что R² представляет собой

10. Соединение по п.7, где R⁵ представляет собой CH₃.

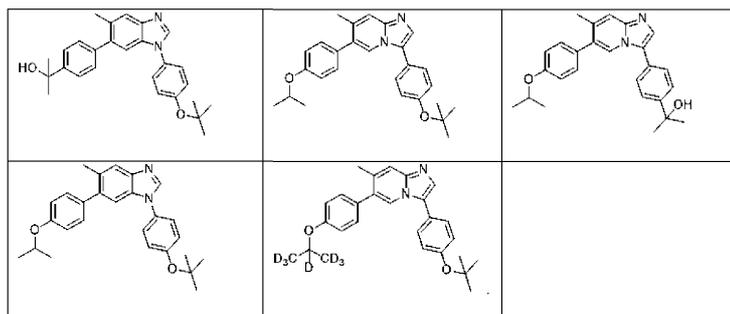
11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



044865

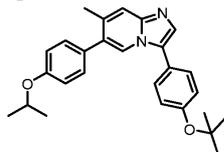


12. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



13. Способ по п.1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемую дозу соединения структурной формулы I вводят с фармацевтически приемлемой дозой по меньшей мере одного дополнительного соединения, выбранного из рибавирина, ингибиторов полимеразы, фавипиравира, триазавирина, малых интерферирующих РНК (миРНК), вакцин, моноклональных антител и иммуномодуляторов.

14. Соединение по п.12, где соединение представляет собой



15. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемую дозу соединения по п.14 вводят дополнительно с фармацевтически приемлемой дозой фавипиравира.

